

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**ASISTENCIA DOMICILIARIA TRAS UNA  
HOSPITALIZACIÓN POR AGUDIZACIÓN DE  
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA  
CRÓNICA**

**TESIS DOCTORAL**

**Diana Sánchez Mellado**

**Madrid, diciembre 2018**

# **ASISTENCIA DOMICILIARIA TRAS UNA HOSPITALIZACIÓN POR AGUDIZACIÓN DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

## **TESIS DOCTORAL**

**Autora:** Diana Sánchez Mellado.

Servicio de Neumología

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

**Director:** Dr. Felipe Villar Álvarez.

Servicio de Neumología.

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

IIS-Fundación Jiménez Díaz. CIBERES.

**Tutor:** Dr. Germán Peces-Barba Romero.

Servicio de Neumología.

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

IIS-Fundación Jiménez Díaz. CIBERES.

## **AGRADECIMIENTOS**

El planteamiento inicial de esta tesis supuso un gran reto a nivel personal. Eran muchos los sentimientos que albergaban en mí: incertidumbre ante lo desconocido, ilusión por un proyecto, ganas de aprender, conseguir una mejor formación en investigación. Todo era nuevo y era consciente del esfuerzo que supondría.

Ha sido un camino largo y duro, con altibajos, con situaciones difíciles no esperadas durante el mismo, con adversidades. A pesar de esto, con mucho trabajo, dedicación, fuerza y apoyo, el objetivo está alcanzado.

Quisiera manifestar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que, de un modo u otro, se han interesado y participado en este proyecto. Muy especialmente me gustaría hacer mención:

A mi director de tesis, el Dr. Felipe Villar Álvarez, y a mi tutor, el Dr. Germán Peces-Barba. Muchas gracias de corazón por vuestra paciencia, dedicación y la confianza que habéis depositado en mí y en mi trabajo.

A mis padres, Alejo y M<sup>a</sup> José, y a mi hermano, Jorge. Muchas gracias por estar siempre pendientes de mí y de mis avances, por apoyarme y ser la fuerza que me ha ayudado en los momentos más difíciles y por no dejar nunca de creer en mis posibilidades. No tengo palabras para agradecer todo lo que, día tras día, hacéis por mí.

A Rubén. Por entenderme en todo, por apoyarme, por confiar en mí y no dudar que era capaz de hacerlo. Gracias por tu generosidad y por no dejarme de decir lo orgulloso que estás de mí.

A mi familia, amigos y compañeros que se han interesado por este proyecto.

A todos, muchas gracias.

# ÍNDICE

## GLOSARIO

## CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

### ▪ ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

1- Definición .....	17
2- Etiología .....	18
3- Epidemiología:	
Prevalencia, mortalidad, supervivencia y costes .....	19
4- Patogenia	
4.1 Patología .....	25
4.2 Patogénesis .....	25
4.3 Fisiopatología .....	26
5- Diagnóstico	
6- Clasificaciones en la EPOC	
6.1 ATS/ERS .....	28
6.2 GOLD .....	28
6.3 GesEPOC .....	30
6.4 Índices multidimensionales: BODE y BODEx .....	32
7- Comorbilidades .....	33
8- Adherencia al tratamiento .....	36
9- Tratamiento de la EPOC en fase estable	
9.1 Farmacológico .....	37
9.2 No farmacológico .....	42

### ▪ AGUDIZACIÓN DE LA EPOC

1- Definición .....	45
2- Impacto sociosanitario, económico .....	46
3- Sintomatología .....	48
4- Causas .....	49
5- Gravedad de la exacerbación .....	50
6- Escalas de gravedad .....	52
7- Tratamiento	
7.1 Ambulatorio .....	53
7.2 Hospitalario .....	55



## ▪ ASISTENCIA DOMICILIARIA

### 1. Hospitalización domiciliaria

1.1 Definición .....	59
1.2 Historia .....	59
1.3 Modelos .....	60
1.4 Objetivos .....	62
1.5 Ventajas .....	63
1.6 Hospitalización domiciliaria en patología respiratoria crónica .....	63

### 2. Telemedicina

2.1 Definición .....	66
2.2 Características .....	66
2.3 Clasificación .....	67
2.4 Ventajas .....	68
2.5 Desventajas .....	69
2.6 Elementos de un programa de telemedicina .....	69
2.7 Aplicación de la telemedicina en Neumología .....	70

## CAPÍTULO 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis .....	75
2. Objetivos .....	76

## CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio .....	79
2. Población a estudio .....	79
3. Criterios de inclusión y exclusión en el estudio .....	79
4. Método .....	80
5. Variables de medición .....	82
6. Análisis estadístico .....	84
7. Criterios éticos .....	84

## **CAPÍTULO 4. RESULTADOS**

1. Análisis descriptivo de la población total del estudio .....	87
2. Análisis descriptivo y comparativo de las poblaciones objeto de estudio .....	91
3. Análisis de la población de asistencia convencional .....	97
4. Análisis de la población de asistencia domiciliaria .....	106
5. Análisis de las subpoblaciones de AC y AD subsidiarias de inclusión en el programa UCCRA .....	121
6. Validación de la Escala de Riesgo de Reingresos (ERR) .....	127
7. Análisis de las variables relacionadas con los reingresos en la población total .....	129

## **CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN**

1- Discusión .....	141
2- Limitaciones .....	150
3- Aplicabilidad .....	152

## **CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES** .....

153

## **BIBLIOGRAFÍA** .....

157

## **LISTADO DE FIGURAS** .....

187

## **LISTADO DE TABLAS** .....

189

## **ANEXOS** .....

193

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

**AC:** Asistencia convencional

**AD:** Asistencia domiciliaria

**AVAD:** Años de vida ajustados por discapacidad

**AEPOC:** Agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**ALAT:** Asociación Latinoamericana del Tórax

**AMP<sub>c</sub>:** Adenosín monofosfato cíclico

**ARN:** Ácido ribonucleico

**ATA:** *American Telemedicine Association*

**ATS:** *American Thoracic Society*

**BiPAP:** Presión positiva de la vía aérea a dos niveles

**BLVR:** Reducción broncoscópica del volumen pulmonar

**BOLD:** Programa de carga de enfermedades obstructivas del pulmón

**GBD:** *Global Burden of Disease Study*

**CAT:** *COPD assesment test*

**CCQ:** *COPD control cuetionnaire*

**CO<sub>2</sub>:** Dióxido de carbono

**CPAP:** Presión continua de la vía aérea

**CRF:** Capacidad residual funcional

**CVRS:** Calidad de vida relacionada con la salud

**DL<sub>co</sub>:** Difusión pulmonar del monóxido de carbono

**DM:** Diabetes mellitus

**EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico

**ELA:** Esclerosis lateral amiotrófica

**EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**ERS:** *European Respiratory Society*

**ERR:** Escala de Riesgo de Reingresos

**FEHAD:** Federación Española de Hospitalización a Domicilio

**FEV<sub>1</sub>:** Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

**FEV<sub>1</sub>/FVC:** Volumen espiratorio forzado en el primer segundo / capacidad vital forzada

**FiO<sub>2</sub>:** Fracción inspiratoria de oxígeno

**FVC:** Capacidad vital forzada

**G-CSF:** Factor estimulante de colonias de granulocitos

**GesEPOC:** Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**GOLD:** *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung*

**HD:** Hospitalización a domicilio  
**IC:** Intervalo de confianza  
**ICS:** Corticosteroides inhalados  
**IL:** Interleucina  
**IMC:** Índice de masa corporal  
**INE:** Instituto Nacional de Estadística  
**IPA:** Índice paquetes-año  
**IRC:** Insuficiencia renal crónica  
**LB:** Linfocito B  
**LABA:** Agonista beta-2 de acción prolongada  
**LAMA:** Antimuscarínico de acción prolongada  
**LT:** Linfocito T  
**LVRs:** Cirugía de reducción de volumen pulmonar  
**MDI:** Inhalador con medidor de dosificación  
**MPO:** Mieloperoxidasa  
**MRC:** *Medical Research Council*  
**mMRC:** *Modified Medical Research Council*  
**NAC:** Neumonía adquirida en la comunidad  
**NASA:** *National Aeronautics and Space Administration*  
**NOTT:** *Nocturnal Oxygen Therapy Trial*  
**OCD:** Oxigenoterapia continua domiciliaria  
**OMS:** Organización Mundial de la Salud  
**PaCO<sub>2</sub>:** Presión arterial de dióxido de carbono  
**PaO<sub>2</sub>:** Presión arterial de oxígeno  
**PDE4:** Inhibidores de la fosfodiesterasa 4  
**PEEP:** Presión positiva al final de la espiración  
**PIB:** Producto interior bruto  
**RPM:** Respiraciones por minuto  
**SABA:** Agonista beta-2 de acción corta  
**SAHS:** Síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño  
**SAMA:** Antimuscarínico de acción corta  
**SNS:** Sistema Nacional de Salud  
**SEPAR:** Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica  
**SIDA:** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida  
**sTNFR:** Receptor soluble del factor de necrosis tumoral  
**TGF- $\beta$ :** Factor de crecimiento transformante-beta

**TC:** Tomografía computarizada  
**TACAR:** Tomografía axial computarizada de alta resolución  
**TEP:** Tromboembolismo pulmonar  
**TICs:** Tecnología de la información y comunicación  
**TLC:** Capacidad pulmonar total  
**TLM:** Telemedicina  
**TM6M:** Test de la marcha de 6 minutos  
**TNF- $\alpha$ :** Factor de necrosis tisular alfa  
**TSN:** Terapia sustitutiva con nicotina  
**UCCRA:** Unidad de Cuidados Crónicos Respiratorios Ambulatorios  
**VA:** Volumen alveolar  
**VEGFR-2:** Receptor-2 del factor de crecimiento del endotelio vascular  
**VMI:** Ventilación mecánica invasiva  
**VMNI:** Ventilación mecánica no invasiva  
**V/Q:** Ventilación/perfusión  
**VR:** Volumen residual  
**YLD:** *Year lived with disease*



## **Asistencia domiciliaria tras una hospitalización por agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.**

Diana Sánchez Mellado.

Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

Diciembre 2018.

### **Introducción**

Las hospitalizaciones y los reingresos por agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) producen un impacto pronóstico en la evolución de la misma y conllevan una importante carga socioeconómica. Por ello, en el Servicio de Neumología del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz se ha creado la Unidad de Cuidados Crónicos Respiratorios (UCCRA) con el objetivo de disminuir los reingresos tras una hospitalización por exacerbación de EPOC, sus variables de riesgo y aumentar la supervivencia.

### **Material y método**

Estudio observacional con recogida de datos de manera prospectiva y análisis retrospectivo en el que se incluyen pacientes ingresados en el Servicio de Neumología de nuestro hospital por una agudización de EPOC entre el 1 de noviembre de 2013 y el 31 de octubre de 2014 (asistencia convencional, AC) y entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2015 (asistencia domiciliaria, AD). No se recogieron los pacientes ingresados entre el 1 de noviembre y el 31 de diciembre de 2014 al ser un periodo de transición. El reclutamiento de los pacientes fue consecutivo.

Se incluyeron en UCCRA a pacientes de ambos sexos, mayores de 40 años y con una puntuación en nuestra escala de riesgo de reingreso (ERR) mayor de 7, o que hubieran tenido 2 o más hospitalizaciones por AEPOC en el último año, o que fueran considerados como frágiles. La ERR consta de diversas variables: edad, número de exacerbaciones (hospitalarias y no hospitalarias) en los últimos 12 meses, FEV<sub>1</sub>, perfil o no de bronquitis crónica y de colonización bacteriana, índice de Karnofsky y comorbilidad cardiovascular asociada. A continuación, enfermería especializada junto con el apoyo del neumólogo, realizaba un seguimiento domiciliario durante un mes, con opciones de valoración en nuestro Hospital de día si la evolución no era satisfactoria.

## **Resultados**

Se incluyeron 491 pacientes, la mayoría varones y exfumadores, con una edad media de 72,4 años, una obstrucción grave al flujo aéreo y una media de hospitalizaciones en el año previo de 1,70 con estancia media de 7,14 días. La población incluida en 2014 estaba formada por 204 sujetos, de los cuales el 32,4% se hubiera beneficiado de inclusión en UCCRA si hubiera estado implementada y la población incluida en 2015 estaba constituida por 287 sujetos de los cuales el 44,9% se incluyó en UCCRA.

Las dos poblaciones candidatas a inclusión en UCCRA tenían una edad media similar (73 años), predominio de varones, exfumadores en su mayoría ( $p > 0,05$ ), clasificación GOLD con predominio de fenotipo exacebador tipo bronquitis crónica en el grupo de AC y exacerbador tipo enfisema en el grupo de AD ( $p < 0,001$ ). Los pacientes de AD tenían un índice Karfnosky mayor (77,05;  $p 0,033$ ). El número de exacerbaciones hospitalarias fue mayor en el grupo de AC ( $p: 0,002$ ) sin diferencias en la estancia media ( $p > 0,05$ ). Los reingresos tanto a los 30 como a los 90 días tras el alta hospitalaria fueron menores en los pacientes de AD mediante UCCRA ( $p < 0,05$ ) y la supervivencia en los 365 días posteriores al ingreso fue mayor en este grupo llegando al 64,8% ( $p 0,025$ ).

## **Conclusiones**

Un sistema de asistencia domiciliaria mediante nuestro programa UCCRA comparado con la asistencia convencional, es útil para la reducción de reingresos y aumento de la supervivencia de pacientes con EPOC fenotipo agudizador o frágiles que han precisado un ingreso hospitalario por exacerbación.

La capacidad predictiva de reingresos a los 30 y a los 90 días tras el alta por AEPOC de nuestra ERR no es buena. La única variable con una capacidad predictiva aceptable es el número de hospitalizaciones en los 12 meses previos.

## **CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN**



## ▪ ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

### 1- DEFINICIÓN

- La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Asociación Latina del Tórax (ALAT) definen la EPOC como una enfermedad caracterizada por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo (disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV<sub>1</sub>] y de la relación FEV<sub>1</sub>/capacidad vital forzada [FVC] menor del 70%) causada, principalmente, por una reacción inflamatoria anómala frente al humo del tabaco, aunque sólo una cuarta parte de los fumadores desarrolla EPOC<sup>1</sup>.
- La *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) describieron la EPOC como un proceso patológico “que se puede prevenir y tratar” y que se caracteriza por una limitación al flujo aéreo que no es completamente reversible, progresiva por lo general, y que se asocia con una respuesta inflamatoria pulmonar anormal a partículas o a gases nocivos, principalmente frente al humo del tabaco. Además de afectar a los pulmones, la EPOC produce afecciones sistémicas importantes<sup>1,2</sup>.
- Según la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*<sup>3</sup> (GOLD), la EPOC es una enfermedad común, prevenible y tratable que se caracteriza por la limitación del flujo aéreo persistente que suele ser progresiva y está asociada con una respuesta inflamatoria crónica mejorada en las vías respiratorias y los pulmones a partículas o gases nocivos.
- La guía española de la EPOC (GesEPOC)<sup>4</sup>, la describe como una enfermedad caracterizada esencialmente por limitación crónica al flujo aéreo, no totalmente reversible, y que se asocia con una respuesta inflamatoria anormal a partículas nocivas y gases (humo del tabaco).

Dentro de la EPOC, se han definido tradicionalmente distintos fenotipos con la intención de caracterizar mejor dicha patología. Entre ellos destacamos los siguientes:

- **Bronquitis crónica**, que se define clínicamente por la presencia de tos y expectoración durante más de 3 meses al año y durante más de 2 años consecutivos, no siendo atribuibles a otras causas<sup>5</sup>.
- **Enfisema pulmonar**, definido anatomopatológicamente por el agrandamiento permanente de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, con destrucción de la pared alveolar, sin fibrosis manifiesta<sup>6</sup>.

- **Enfermedad de las vías aéreas pequeñas.** Esta patología, que no tiene definición específica, se caracteriza por un incremento en el número de células caliciformes, en la secreción de moco intraluminal y en la masa muscular de la pared bronquiolar. Además, se acompaña de una reacción inflamatoria crónica parietal con infiltración celular y fibrosis, y un estrechamiento y obliteración de los bronquiolos terminales y respiratorios. Este proceso es conocido como remodelación de la pequeña vía aérea<sup>7,8</sup>.

## 2- ETIOLOGÍA

El principal factor de riesgo de la EPOC es el tabaco. El riesgo que tienen los fumadores de desarrollar esta enfermedad oscila entre el 25 y el 30%, siendo este riesgo proporcional al consumo acumulado de tabaco<sup>9</sup>. Existe una notable asociación entre el desarrollo de EPOC con un índice paquetes-año (IPA) de 15, siendo todavía mayor si este índice es superior a 30 paquetes-año<sup>9</sup>.

Existen otros factores de riesgo para desarrollar EPOC como son el tabaquismo pasivo<sup>10,11</sup>, la combustión de la biomasa<sup>12</sup> (en nuestro país es habitual el uso de combustibles vegetales, carbón o madera<sup>13</sup>), la contaminación atmosférica, la exposición ocupacional<sup>14</sup>, la tuberculosis pulmonar<sup>15</sup>, el estatus socioeconómico y la predisposición genética (debe descartarse déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina en pacientes que presenten limitación al flujo aéreo a una edad relativamente temprana, 40-50 años).

La EPOC es una enfermedad de curso variable y no en todos los individuos tiene el mismo. La idea de que esta patología, en muchos casos, se origina décadas antes del comienzo de los síntomas cada día tiene más peso<sup>16</sup>. Un desarrollo deficiente del pulmón en la infancia y en la adolescencia (infecciones recurrentes, tabaquismo activo, etc.)<sup>17</sup> puede originar una reducción de la capacidad pulmonar total (TLC) en la edad adulta y, por tanto, aumentar el riesgo de padecer esta patología pulmonar.

Las estadísticas que muestran que sólo el 15-20% de los fumadores desarrollan EPOC clínicamente significativa y que el número de afectados por esta patología puede estar infravalorado<sup>2</sup>.

### 3- EPIDEMIOLOGÍA: prevalencia, mortalidad, supervivencia y costes

La EPOC es una enfermedad con una alta prevalencia y morbimortalidad en todo el mundo, lo cual implica un gran impacto social, sanitario y económico. Se estima que más del 70% de los enfermos permanece sin diagnosticar, de tal forma que el problema podría ser mayor del objetivado debido a un efecto “iceberg”.

La alta prevalencia y el infradiagnóstico de la EPOC, unidos a la carga de enfermedad que genera y al alto coste que supone para los servicios sanitarios públicos (fármacos, ingresos hospitalarios, etc.) justifican un esfuerzo conjunto para mejorar la situación epidemiológica y clínica de la misma.

#### 3.1 PREVALENCIA

La prevalencia de la EPOC es mayor en aquellos países en los que el consumo de cigarrillos es más alto, como sucede en los países industrializados. Existen diversos estudios y proyectos epidemiológicos al respecto (figuras 1 y 2). Comentaremos algunos de ellos.

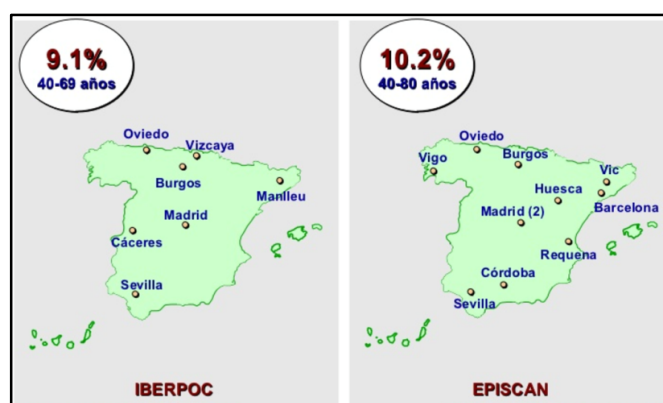
- **Estudio IBERPOC**<sup>9,18,19</sup>. Es el estudio epidemiológico de base poblacional realizado en España más importante. En él se incluyeron individuos de entre 40 y 69 años, demostrándose que la prevalencia de la EPOC (definida según criterios antiguos de la *European Respiratory Society*<sup>20</sup> como cociente FEV<sub>1</sub>/FVC menor de 88% en varones y menor de 89% en mujeres) fue del 9,1%, con una relación varón/mujer de 4:1 (figura 1). La prevalencia en función del hábito tabáquico fue del 15% en fumadores, el 12,8% en exfumadores y el 4,1% en no fumadores. Se encontraron diferencias muy importantes según el área geográfica y se detectó un exceso de casos en mujeres mayores de 55 años, no fumadoras, con antecedentes de enfermedades respiratorias en la infancia y sin síntomas de expectoración o sibilantes<sup>21</sup>.

Un resultado importante de este estudio, fue el alto grado de infradiagnóstico; se estimó que en España 1.223.000 personas con edades entre los 40-69 años presentaban EPOC, no estando diagnosticadas un 75% de ellas.

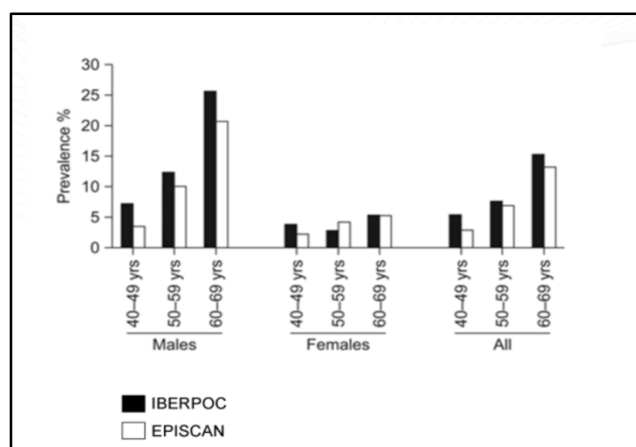
Por otro lado, el estudio observó una asociación independiente entre el diagnóstico de EPOC y vivir en zonas urbanas<sup>22</sup>, ser varón, tener mayor edad, tener un alto nivel socioeconómico y presentar historia de tabaquismo y síntomas de bronquitis crónica.

- **Estudio EPIdemiologic Study of COPD in SpAiN (EPI-SCAN).** Estudio epidemiológico, observacional, transversal y multicéntrico, de ámbito nacional y base poblacional, cuyo objetivo principal fue estimar la prevalencia de la EPOC en la población de 40 a 80 años residentes en España. En él, se determinó que la prevalencia actual de la EPOC en España, siguiendo los criterios GOLD<sup>3</sup>, es del 10,2% (IC 95% 9,2–11,1) en el grupo de edad de entre 40-80 años y aumenta hasta el 25% en el grupo de personas mayor de 70 años<sup>23-25</sup>. Una actualización del estudio EPI-SCAN estima que, entre los 21,4 millones de personas que viven en España con edad entre 40 y 80 años, hay 2.185.764 que presentan EPOC, siendo la cifra mayor en varones (1.571.868 casos). El 73% de los pacientes aún no están diagnosticados y, por tanto, no tratados<sup>26</sup>. Este infradiagnóstico, tiene una importante variabilidad geográfica y es mayor en mujeres (figura 1).

**Figura 1: Estudios IBEREPOC Y EPISCAN. Prevalencia de la EPOC en España**<sup>22-24</sup>



**Figura 2: Prevalencia de la EPOC en España por sexo y edad**<sup>25</sup>. Estudios IBEREPOC y EPISCAN



En el año 2017, se puso en marcha el estudio EPISCAN II, el mayor estudio de prevalencia de la EPOC en España hasta la fecha. En él han participado 20 centros hospitalarios incluyéndose a 10.200 personas, y tiene como objetivos conocer los cambios en la prevalencia, tendencia y factores relacionados con esta patología pulmonar. Se espera que los resultados se publiquen en 2019<sup>27</sup>.

- **Global Burden of Disease Study (GBD).** Estudio llevado a cabo por la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la carga mundial de enfermedades en 2010<sup>28</sup>. En él se vio que las patologías respiratorias crónicas representaron el 6,3% de los años vividos con enfermedad o *years lived with disease* (YLD), y su mayor contribuyente es la EPOC (29,4 millones de YLD). La actualización del GBD 2010, indica un incremento del número de personas con EPOC en todo el mundo, desde la cifra anterior en 1990 (210 millones de casos) a la actual (328.615.000 personas con EPOC siendo 168 millones varones y 160 millones en mujeres)<sup>27</sup>.
- **Proyecto latinoamericano para la investigación de la enfermedad pulmonar obstructiva (PLATINO)**<sup>3,29</sup>. Analizó la prevalencia de la EPOC entre las personas mayores de 40 años en cinco ciudades de América Latina (Brasil, Chile, México, Uruguay y Venezuela), viendo que ésta aumentaba con la edad, sobre todo en mayores de 60 años, llegando a una mínima del 7,8% en Ciudad de México y la máxima de 19,7% en Montevideo. En todas las regiones, la prevalencia fue mayor en hombres al contrario de lo obtenido en ciudades europeas<sup>30</sup>.
- **Programa de carga de enfermedades obstructivas del pulmón (BOLD)**<sup>30</sup>. Ha llevado a cabo encuestas en varias partes del mundo y ha documentado una enfermedad más grave de la encontrada previamente y una prevalencia sustancial de EPOC entre los pacientes nunca fumadores (3-11%).

### 3.2 MORTALIDAD

La EPOC es una patología que causa una gran morbilidad y mortalidad a escala global. La OMS indicó que en el año 2015 la EPOC causó 3,2 millones de fallecimientos, siendo la cuarta causa de muerte a nivel mundial. Por otro lado, datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) reflejaron que la mortalidad por esta patología en España en el año 2016 fue de 30,20 muertes por 100.000 habitantes.

Además de ser causa primaria de defunción, la EPOC también actúa como patología contribuyente, e incluso se omite en los certificados de defunción<sup>3,31,32</sup>.

El GBD proyectó que la EPOC se convertiría en la tercera causa de muerte en el mundo en 2020 (por detrás de la cardiovascular y los tumores), y una proyección estimada más reciente, determina que será la cuarta causa principal de muerte en 2030<sup>33</sup>. Este aumento de la mortalidad se debe principalmente al aumento del tabaquismo, la reducción de la mortalidad por otras causas, el envejecimiento de la población mundial y la continuidad de los cuidados recibidos en los pacientes con EPOC<sup>34</sup>. En los últimos años, en los países occidentales ha descendido la prevalencia de la EPOC al disminuir el número de fumadores, y al mejorar la sanidad, la economía, el arsenal terapéutico y las condiciones de vida de los pacientes con esta patología<sup>35,36</sup>.

Las principales causas de muerte en pacientes con EPOC leve son las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de pulmón, mientras que en los pacientes con EPOC grave son las respiratorias (80,9%), las cardíacas (5,6%) y los accidentes cerebrovasculares (12,4). Del 50 al 80% de los sujetos con esta patología fallecen por causa respiratoria: por agudización de la enfermedad (30-50%), por neoplasia de pulmón (8-13%) o por otras causas de origen respiratorio<sup>35</sup>.

Podemos distinguir distintos predictores de mortalidad<sup>35</sup>:

- **Síntomas y signos.** La disnea es el síntoma principal, el más debilitante y con mayor peso dentro de los predictores clínicos de mortalidad en la EPOC<sup>37</sup>. Por otro lado, la pérdida de peso ha sido considerada un factor independiente para la mortalidad, evidenciándose una clara asociación entre un índice de masa corporal (IMC) menor de 25 kg/m<sup>2</sup> y una mayor mortalidad en la EPOC.
- **Función pulmonar.** El FEV<sub>1</sub> es el indicador espirométrico más importante para medir la obstrucción al flujo aéreo. Tanto un FEV<sub>1</sub> disminuido como una hiperinsuflación estática (fracción inspiratoria: capacidad inspiratoria/TLC y la razón volumen residual [VR]/TLC), han sido asociados a una mayor mortalidad. El FEV<sub>1</sub> ha sido considerado como el principal factor pronóstico en la EPOC, aunque su valor predictivo disminuye en pacientes con un valor teórico mayor del 50%<sup>3</sup>.

Rim Shin et al.<sup>38</sup> objetivaron que una elevada RV/TLC, una corta distancia en el test de la marcha de 6 minutos (TM6M) o una edad avanzada, son predictores independientes para toda causa de mortalidad. Además, el fenotipo enfisema, según COPD-Gene<sup>39</sup>, identificará pacientes con un peor pronóstico, una mayor mortalidad y mayor descenso anual del FEV<sub>1</sub><sup>40</sup>.

- **Índices multidimensionales.** Existen diferentes variables independientes que predicen mortalidad en la EPOC y que han sido empleadas para desarrollar índices multidimensionales<sup>37</sup>. El principal de ellos es el **índice BODE**, elaborado por Celli et al.<sup>41</sup> y que se explicará más adelante. Consta de cuatro variables: el IMC, el grado de obstrucción al flujo aéreo (medido por el FEV<sub>1</sub>), la disnea (medida por la escala modificada de la Medical Research Council [mMRC]<sup>42</sup> (tabla 1), y la capacidad de ejercicio (medido por el TM6M).

**Tabla 1. Escala modificada de la Medical Research Council (mMRC)<sup>42</sup>**

GRADO	ACTIVIDAD
0	Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso.
1	Disnea al caminar deprisa o subir una cuesta pronunciada.
2	Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano.
3	Se parara a descansar cada 100 metros a los pocos minutos de andar en llano.
4	Impedimento para salir de casa o realizar tareas personales

El incremento del BODE aumenta el riesgo de mortalidad, demostrando que con un índice BODE de 7 a 10 la mortalidad asciende al 80% en 52 semanas. Este índice, comparado con el FEV<sub>1</sub>, predice mejor la mortalidad en la EPOC, permite una mejor clasificación de la gravedad de la enfermedad y ayuda a determinar el riesgo de agudizaciones de la misma<sup>37</sup>.

- **Otras variables que predicen mortalidad.** Las exacerbaciones (su presencia, frecuencia e intensidad), están asociadas a un aumento de la mortalidad por la EPOC. Si se añaden éstas al índice BODE, se consigue una mejora en su capacidad predictiva<sup>43</sup> dando lugar al **índice BODEx**.

### 3.3 SUPERVIVENCIA

Existen una serie de factores relacionados con un aumento de la supervivencia de los pacientes con EPOC, entre los que destacamos los siguientes:

- El abandono del consumo de tabaco. Es la mejor estrategia para evitar la progresión de la enfermedad, reduciendo la mortalidad en un 50% con respecto a aquellos que continúan fumando<sup>44</sup>.
- La oxigenoterapia crónica domiciliaria. Se acepta que la oxigenoterapia domiciliaria, durante al menos 15 horas diarias, prolonga la supervivencia en los pacientes con una EPOC avanzada e hipoxemia grave asociada (considerando ésta como una presión arterial de oxígeno menor de 55 mmHg)<sup>45</sup>.
- La rehabilitación pulmonar, la ganancia de peso y la cirugía de reducción de volumen pulmonar<sup>37</sup>.
- La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en situaciones de fallo respiratorio.

### 3.4 COSTES

La EPOC se asocia con una importante carga económica. Según la guía GOLD 2016<sup>3</sup>, en la Unión Europea el coste directo total de las enfermedades respiratorias es del 6% del presupuesto total de la atención sanitaria, siendo la EPOC la responsable del 56% de éste (38.600 millones de euros)<sup>46</sup>.

En España, es una patología que origina un consumo del 2% de los recursos del presupuesto de sanidad del estado, lo que representa un 0,25% del Producto Interior Bruto (PIB) español<sup>47</sup>. En Estados Unidos, los costos directos estimados de esta patología son de 29.500 millones de dólares y los indirectos de 20.400 millones<sup>3,48</sup> (dentro de los costos indirectos se incluye el gasto derivado del absentismo laboral del cuidador principal de los pacientes con EPOC).

Existen diversos estudios al respecto<sup>49-52</sup>. Uno de ellos, el estudio **IBERPOC**<sup>22,23</sup>, establece que los costes sanitarios derivados de la EPOC suponen 238,82 millones de euros al año, de los cuales el 35% se debe a consultas de EPOC y el 7% a los ingresos hospitalarios.



## 4- PATOGENIA

El humo de cigarrillo inhalado y otras partículas nocivas (como la combustión de la biomasa) producen inflamación pulmonar. Parece ser que, en los pacientes que desarrollan EPOC, hay una modificación de la respuesta inflamatoria normal de tal forma que se puede llegar a inducir la destrucción del parénquima pulmonar e interrumpir los mecanismos normales de reparación y defensa. Estos cambios patológicos conducen al atrapamiento aéreo y limitación progresiva del flujo de aire<sup>3</sup>.

### 4.1 PATOLOGÍA

Las transformaciones patológicas en la EPOC se han localizado en las vías respiratorias, el parénquima pulmonar y la vasculatura pulmonar<sup>53</sup>, e incluyen la inflamación crónica y los cambios estructurales consecuencia de las lesiones repetidas y la reparación. Además, parece existir una inflamación sistémica importante en las comorbilidades de la EPOC<sup>54</sup>.

### 4.2 PATOGÉNESIS

Los mecanismos por los que se produce la amplificación de la respuesta inflamatoria en los pacientes con EPOC no se conocen con exactitud pero pueden estar determinados genéticamente. Dicha inflamación aumenta con la gravedad de la enfermedad y persiste después del abandono del hábito tabáquico. Además, se cree que autoantígenos y microorganismos persistentes pueden estar implicados en ello<sup>55</sup>.

- **Estrés oxidativo.** Aumenta sobre todo en las exacerbaciones, y puede ser un importante mecanismo amplificador en la EPOC<sup>56</sup>.
- **Desequilibrio proteasa-antiproteasa.** Se piensa que la destrucción de la elastina mediada por proteasas es una característica importante del enfisema, y es probable que sea irreversible.
- **Células y mediadores inflamatorios.** Tradicionalmente, el neutrófilo ha sido considerado principal responsable del proceso inflamatorio de la EPOC. Aparece a las pocas horas del consumo del tabaco y produce una gran cantidad de mediadores de la inflamación, proteasas y oxidantes. Sin embargo, estudios más recientes demostraron que son los macrófagos y los linfocitos T los que se correlacionan con una mayor destrucción pulmonar (la subpoblación de linfocitos CD8+ es la predominante, tanto en el lecho vascular pulmonar como en las vías aéreas centrales y/o periféricas)<sup>57,58</sup>. Tiempo después, se apuntó el

papel de las células epiteliales como liberadoras de mediadores inflamatorios, tales como la interleucina (IL)-8 y el factor de necrosis tisular-alfa (TNF- $\alpha$ ), y posiblemente como responsables del inicio de la cascada inflamatoria.

- **Inflamación sistémica.** En esta patología puede existir un incremento de los mediadores inflamatorios circulantes en sangre periférica, como el fibrinógeno, los leucocitos, el TNF- $\alpha$ , las IL-6 e IL-8 y la proteína C reactiva (PCR)<sup>59-62</sup>. El origen de la inflamación sistémica en esta enfermedad no está claro. Existen datos de que los fumadores sin EPOC pueden llegar a presentar inflamación sistémica y estrés oxidativo<sup>63,64</sup>, y datos de que sea la propia enfermedad pulmonar la que desencadene la respuesta inflamatoria sistémica<sup>65</sup>. Además, el deterioro de la masa muscular detectada en algunos de los pacientes se ha relacionado con esta respuesta inflamatoria sistémica<sup>66</sup>.

#### 4.3 FISIOPATOLOGÍA

La EPOC se caracteriza por la limitación del flujo de aire y atrapamiento aéreo, anomalías en el intercambio de gas e hipersecreción mucosa.

- **Limitación del flujo de aire y atrapamiento de aire.** El grado de inflamación, fibrosis y exudados luminales en las vías respiratorias pequeñas se correlaciona con la reducción y deterioro acelerado del FEV<sub>1</sub> y de la relación FEV<sub>1</sub>/FVC<sup>57</sup>. El enfisema contribuye al atrapamiento aéreo durante la espiración, sobre todo cuando la enfermedad se vuelve más grave. La hiperinsuflación reduce la capacidad inspiratoria y aumenta la capacidad residual funcional (CRF) sobre todo en el ejercicio, incrementando el grado de disnea y limitando la capacidad de ejercicio<sup>67,68</sup>.
- **Anomalías en el intercambio de gases.** Se manifiestan como hipoxemia e hipercapnia, empeorando la transferencia de los gases según avanza la EPOC. Las alteraciones en la ventilación alveolar y la reducción del lecho vascular pulmonar agravan las anomalías en la ventilación/perfusión (V/Q)<sup>69</sup>.
- **Hipersecreción mucosa.** Se debe a un mayor número de células caliciformes y un agrandamiento de las glándulas submucosas en respuesta a la irritación crónica de las vías respiratorias por el humo del tabaco y otros agentes nocivos. Varios mediadores y proteasas estimulan la hipersecreción mucosa y muchos de ellos ejercen sus efectos a través de la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)<sup>70</sup>.

## 5- DIAGNÓSTICO

La EPOC es una enfermedad progresiva y de lenta evolución. La función pulmonar en una persona sana disminuye con la edad a partir de los 20-25 años, considerándose normal por edad una pérdida de unos 30ml/año<sup>71</sup>. Por lo general, el paciente fumador permanece asintomático 15-20 años después de haber iniciado el consumo de tabaco, retrasándose el diagnóstico de esta patología respiratoria<sup>72</sup>. De los factores que intervienen en el desarrollo y progresión de la enfermedad, el tabaco es el principal factor para establecer un pronóstico a largo plazo.

El diagnóstico de la EPOC parte de una sospecha clínica que ha de considerarse en todos los adultos mayores de 35 años con una historia tabáquica (al menos un IPA mayor de 10) y que presente tos crónica con o sin expectoración, o disnea<sup>4</sup>. En estadios iniciales, el paciente puede permanecer asintomático y, por el contrario, su presencia no indica que el individuo vaya a desarrollar la enfermedad. La EPOC va empeorando con el paso de los años durante los cuales existen episodios de deterioro agudo conocidos como agudizaciones.

Los síntomas claves de la enfermedad son:

- Disnea: es el síntoma principal y el que más impacta en la calidad de vida de los enfermos<sup>73</sup>. Aparece en fases avanzadas, empeora con el ejercicio e incluso limita las actividades de la vida diaria. La escala mMRC<sup>42</sup> es la más utilizada para clasificar este síntoma (tabla 1).
- Tos: tiene un inicio insidioso, suele ser productiva y matutina. No tiene relación con el grado ni la gravedad de obstrucción al flujo aéreo<sup>73</sup>.
- Expectoración: tiene una utilidad clínica importante: en las agudizaciones, puede existir un aumento del volumen y/o cambio en las características del esputo (purulencia)<sup>73</sup>.

El **diagnóstico definitivo** de EPOC se realiza a través de la espirometría forzada en la que debemos objetivar una disminución del flujo espiratorio<sup>74,75</sup>, medido a través del FEV<sub>1</sub> y el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC. Se considera que hay obstrucción al flujo aéreo si el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC post-broncodilatador es menor de 0,7. El uso de este cociente, conlleva un riesgo de infradiagnóstico en edades jóvenes y sobrediagnóstico en edades avanzadas<sup>76,77</sup>. En estos casos se recomienda utilizar el límite inferior de la normalidad para la edad del paciente<sup>78</sup>. La GesEPOC<sup>4</sup> indica que los objetivos de la espirometría en la evaluación inicial del paciente son la confirmación del diagnóstico de sospecha y la determinación de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo.

## 6- CLASIFICACIONES EN LA EPOC

El FEV<sub>1</sub> postbroncodilatador es el indicador espirométrico más importante para medir la obstrucción al flujo aéreo, y nos ha permitido clasificar la EPOC en estadios. Existen distintas clasificaciones que son las propuestas por las diferentes guías o por las sociedades respiratorias.

### 6.1 ATS/ERS

La ATS y la ERS<sup>2</sup> utilizan el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC postbroncodilatador y el valor del FEV<sub>1</sub> para clasificar la EPOC en cuatro grupos (tabla 2).

**Tabla 2. Clasificación de la EPOC según la ATS/ERS<sup>2</sup>**

ESTADIO	FEV <sub>1</sub> /FVC Postbroncodilatación	FEV <sub>1</sub> (%)
<b>EPOC leve</b>	≤0,7	>80
<b>EPOC moderada</b>	≤0,7	50-80
<b>EPOC grave</b>	≤0,7	30-50
<b>EPOC muy grave</b>	≤0,7	<30

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; FEV<sub>1</sub>/FVC: relación volumen espiratorio máximo en el primer segundo y la capacidad vital forzada.

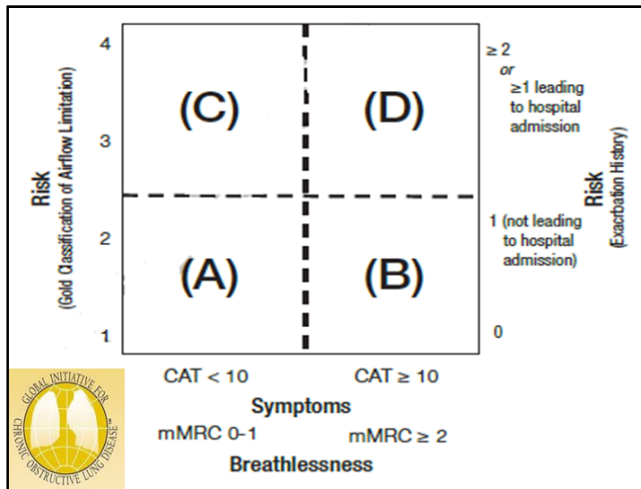
### 6.2 GOLD

En las versiones anteriores del documento, la GOLD basaba el manejo de la EPOC únicamente en la severidad de la limitación al flujo aéreo con el problema de que el FEV<sub>1</sub> por sí solo es un pobre descriptor del estado de la enfermedad.

Por ello, la actualización de la guía GOLD de 2016<sup>3</sup> propone clasificar la EPOC en función del FEV<sub>1</sub>, los síntomas y las agudizaciones previas, en A, B, C y D (figura 3).

El objetivo del manejo de la EPOC según esta actualización de la guía, es determinar la gravedad de la enfermedad. Además, aconseja el empleo del *COPD assesment test* (CAT) y el *COPD control Cuestionnaire* (CCQ) para la valoración de la disnea.

**Figura 3. Clasificación de la EPOC extraída de GOLD 2016<sup>3</sup>**

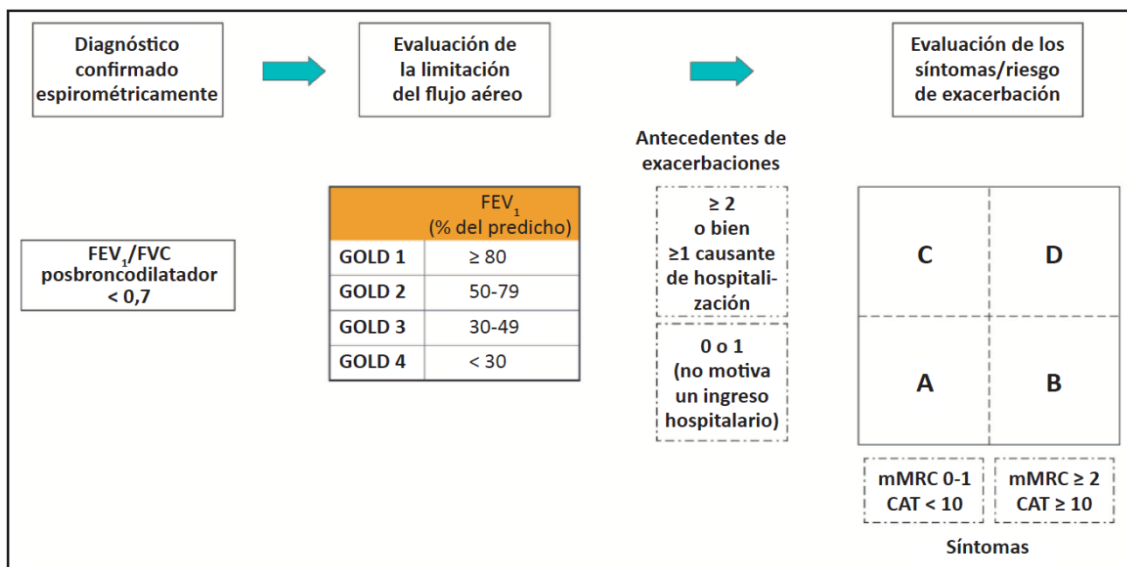


Paciente A: bajo riesgo, poco sintomático  
 Paciente B: bajo riesgo, sintomático  
 Paciente C: alto riesgo, poco sintomático  
 Paciente D: alto riesgo, sintomático

CAT: COPD assesment test. mMRC: escala Medical Research Council modificada.

Desde el año 2017 en las actualizaciones de la guía GOLD se ha propuesto un perfeccionamiento del instrumento de evaluación ABCD que separa los grados espirométricos de los grupos “ABCD”. Para algunas recomendaciones terapéuticas, los grupos ABCD se basan exclusivamente en los síntomas de los pacientes y en sus antecedentes de exacerbaciones. La espirometría, conjuntamente con los síntomas de los pacientes y los antecedentes de exacerbaciones, continúa siendo de gran utilidad para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de esta patología<sup>79,80</sup> (ver figura 4).

**Figura 4. Evaluación ABCD perfeccionado extraído de GOLD 2017 y 2019<sup>79,80</sup>**



FEV<sub>1</sub>/FVC: volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; CAT: COPD assesment test. mMRC: escala Medical Research Council modificada.

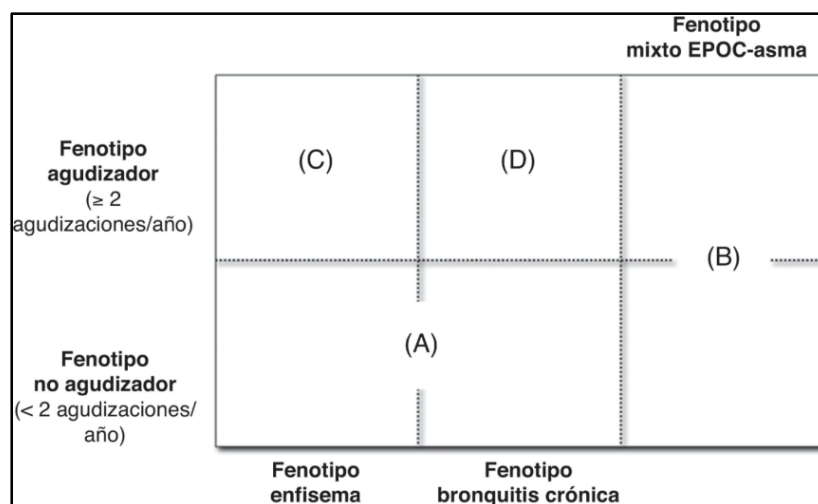
### 6.3 GesEPOC

Una vez establecido el diagnóstico de EPOC, la actualización de la **GesEPOC 2014**<sup>4</sup> clasifica a los pacientes en diferentes fenotipos, definiendo éstos como "aquellos atributos de la enfermedad que solos o combinados describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación a parámetros que tienen significado clínico (síntomas, exacerbaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad o muerte)"<sup>81</sup>.

El fenotipo ayudaría a clasificar a los pacientes en subgrupos con valor pronóstico y con idea de determinar la terapia más adecuada para lograr mejores resultados clínicos<sup>81,82</sup>. GesEPOC propone cuatro fenotipos<sup>4</sup>: no agudizador, micto (EPOC-asma), agudizador tipo enfisema, agudizador tipo bronquitis crónica (figura 5).

Además de éstos, se han propuesto otros posibles fenotipos (declinador rápido<sup>83</sup>, bronquiectasias<sup>84,85</sup>, sistémico<sup>86</sup>, déficit de alfa-1-antitripsina<sup>87</sup>), pero con mínima trascendencia.

**Figura 5. Fenotipos clínicos propuestos por GesEPOC 2014**<sup>4</sup>



**6.3.1 Fenotipo no agudizador.** Definimos "agudizador" al paciente que presenta dos o más exacerbaciones de EPOC moderadas o graves al año. Éstas deben estar separadas al menos 4 semanas desde la resolución de la exacerbación previa o 6 semanas desde inicio de la misma cuando no se ha recibido tratamiento<sup>88</sup>. El tipo de exacerbación suele mantenerse invariable en episodios sucesivos<sup>89</sup>.

**6.3.2 Fenotipo mixto EPOC-asma.** Se caracteriza por una obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo, acompañada de una reversibilidad de la obstrucción aumentada<sup>90</sup>. Existen individuos asmáticos fumadores que desarrollan obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo<sup>91,92</sup>, y fumadores sin antecedentes de asma cuyo patrón inflamatorio bronquial tiene un predominio de eosinófilos y se manifiesta clínicamente por una reversibilidad al flujo aéreo aumentada. En los jóvenes asmáticos que desarrollan EPOC es más frecuente la rinitis alérgica, la hiperreactividad bronquial inespecífica, la presencia de sibilancias y son mayores las concentraciones plasmáticas de IgE<sup>93,94</sup>. En este fenotipo son típicas las agudizaciones frecuentes, objetivándose en ellas un perfil eosinofílico y una respuesta al tratamiento distinta<sup>95</sup>.

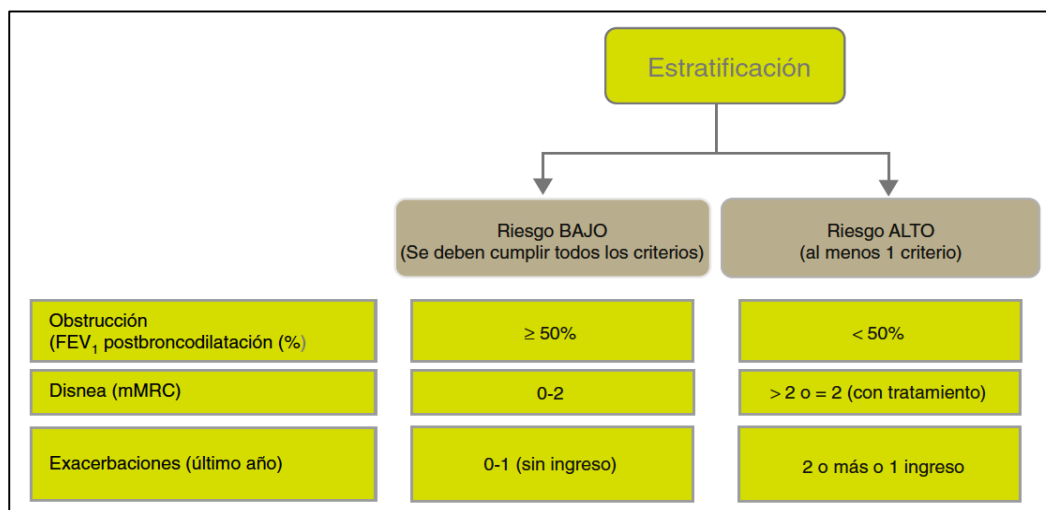
La prevalencia del fenotipo mixto es desconocida. Según el estudio COPDGene, el 13% de los pacientes con EPOC comparten un diagnóstico de asma<sup>96</sup>. Soriano et al.<sup>97</sup> estimaron que un 23% de pacientes con EPOC entre 50 y 59 años podían tener un fenotipo mixto (esta cifra asciende a 52% en los casos entre 70 y 79 años).

**6.3.3 Fenotipo agudizador bronquitis crónica.** La bronquitis crónica se definió en el Simposio Ciba, en 1958, como la presencia de tos productiva o expectoración durante más de tres meses al año y durante más de dos años consecutivos<sup>97,98</sup>. Este fenotipo es el que tiene exacerbaciones con mayor frecuencia<sup>90,100</sup>. En un número significativo de pacientes con bronquitis crónica y exacerbaciones repetidas se pueden diagnosticar bronquiectasias si se someten a una exploración por tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución (TACAR)<sup>84,101</sup>.

**6.3.4 Fenotipo agudizador enfisema.** El enfisema se define como la afección pulmonar caracterizada por un aumento del tamaño de los espacios aéreos situados más allá del bronquiolo terminal y que se acompaña de cambios destructivos en sus paredes. Este fenotipo incluye a los pacientes con EPOC que tienen un diagnóstico clínico-radiológico-funcional de enfisema y que presentan disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes. Son pacientes con tendencia a un IMC bajo y se caracterizan por la presencia de datos funcionales de hiperinsuflación<sup>102</sup>, la existencia de enfisema en el estudio por TACAR, y/o un test de difusión de monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ) inferior al valor de referencia, medido mediante el cociente  $DL_{CO}/\text{volumen alveolar (VA)}$  ajustado para la hemoglobina<sup>103</sup>. Los pacientes EPOC con este fenotipo, en sus formas más severas, suelen ser agudizadores<sup>104</sup> y asociar mal pronóstico, ya que el enfisema es predictor de una mayor caída anual del  $FEV_1$ <sup>40</sup>.

En una actualización realizada en el año 2017, la guía GesEPOC propone una evaluación del paciente en 4 pasos: 1º diagnóstico de la EPOC; 2º estratificación del riesgo en bajo o alto; 3º determinación del genotipo en pacientes de alto riesgo; y 4º tratamiento guiado por síntomas (bajo riesgo) o por genotipo (alto riesgo)<sup>105</sup>. Esta nueva evaluación se recoge en la figura 6.

**Figura 6. Estratificación del riesgo en pacientes con EPOC, extraída de GesEPOC 2017<sup>105</sup>**



FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; mMRC: escala de la disnea modificada de la *Medical Research Council*.

#### 6.4 ÍNDICES MULTIDIMENSIONALES: BODE Y BODEx

En la práctica clínica, contamos con unos índices multidimensionales que se asocian al pronóstico de la EPOC, desarrollados a partir de distintos factores<sup>106</sup>. El principal de ellos es el índice BODE (tabla 3), elaborado por Celli y cols<sup>41</sup> y que consta de cuatro variables cada una de las cuales tiene una puntuación entre 0 y 3. Las mayores puntuaciones se asocian a un incremento del 34% de la mortalidad por todas las causas y del 62% por causa respiratoria<sup>42</sup>. El índice BODE ha demostrado tener unas ventajas respecto al FEV<sub>1</sub> sólo, tales como una mejor capacidad pronóstica, una óptima clasificación de la gravedad de la enfermedad y una buena capacidad para predecir agudizaciones<sup>106</sup>.



**Tabla 3. Clasificación de gravedad multidimensional. Índice BODE<sup>41</sup>.**

	0	1	2	3
<b>B IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	>21	<21		
<b>O FEV<sub>1</sub> (%)</b>	≥65	50-64	36-49	≤35
<b>D Disnea (MRC)</b>	0-1	2	3	4
<b>E TM6M (m)</b>	≥350	250-349	150-249	≤149

IMC: índice de masa corporal; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; MRC: escala de la Medical Research Council; TM6M: test de la marcha de 6 minutos.

Otro índice multidimensional para valorar la gravedad de la EPOC es el índice BODEx, más fácil de implantar que el BODE, y en el que se sustituye el TM6M por las agudizaciones de EPOC (AEPOC) en el año previo<sup>107</sup> (tabla 4).

**Tabla 4. Clasificación de gravedad multidimensional. Índice BODEx<sup>107</sup>**

	0	1	2	3
<b>B IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	>21	<21		
<b>O FEV<sub>1</sub> (%)</b>	≥65	50-64	36-49	≤35
<b>D Disnea (MRC)</b>	0-1	2	3	4
<b>Ex (agudizaciones graves)</b>	0	1-2	≥3	

IMC: índice de masa corporal; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; MRC: escala de la Medical Research Council; Ex: frecuencia de agudizaciones graves (las que requieren visita a urgencias y/u hospitalización).

## 7- COMORBILIDADES

La EPOC se asocia, frecuentemente, con comorbilidades o efectos sistémicos<sup>109</sup>. Se define como comorbilidad a la asociación de cualquier patología a una entidad nosológica principal, tanto aguda como crónica, que modula el diagnóstico y tratamiento de la misma. Por tanto, en muchos pacientes se puede considerar la EPOC como una afectación pulmonar de varias enfermedades crónicas concomitantes. Se ha visto que tanto la EPOC como sus efectos sistémicos no están únicamente explicados por el envejecimiento u otros factores de riesgo comunes (tabaquismo, dieta, sedentarismo, etc.)<sup>110-112</sup>. Éstos, contribuyen a la gravedad clínica de los pacientes y, con frecuencia, a su evolución posterior.

Como indican algunos estudios, la EPOC se asocia a una mayor incidencia de cáncer de pulmón<sup>113</sup>, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial y otras enfermedades cardiovasculares, incluso tras abandonar el consumo de tabaco.

Existen diversos índices empleados para valorar el pronóstico en la EPOC, que se basan en la presencia de comorbilidades:

- **Índice de Charlson** (tabla 5). Diseñado para predecir la mortalidad a largo plazo (un año) en función de las patologías crónicas asociadas. Inicialmente, no se aplicó específicamente a la población con esta patología respiratoria pero posteriormente se ha demostrado su validez como marcador de peor pronóstico en este grupo de pacientes<sup>114,115</sup>. El índice de Charlson en pacientes hospitalizados, se mostró como predictor independiente de mortalidad<sup>116</sup>.

Tabla 5. *Índice de Charlson*<sup>116</sup>

PATOLOGÍAS	
- Infarto de miocardio	- DM con afectación orgánica
- Insuficiencia cardíaca congestiva	- Hemiplejia
- Enfermedad vascular periférica	- Insuficiencia renal crónica
- Enfermedad cerebrovascular	- Tumor sin metástasis
- Demencia	- Leucemia
- EPOC	- Linfoma
- Enfermedad tejido conectivo	- Enfermedad hepática moderada-severa
- Hepatopatía leve	- Tumor sólido con metástasis
- Úlcus péptico	- SIDA
- DM sin afectación orgánica	- Ninguna

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DM: diabetes mellitus; SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

- **Índice COTE** (*CO-morbidity Test*)<sup>117</sup>. Basado en 10 enfermedades, demostró tener un valor predictivo de mortalidad independiente del BODE (tabla 6). Este índice es más fácil de calcular que el Charlson y predice mejor el riesgo de mortalidad, en opinión de los autores.

Tabla 6. *Índice COTE*<sup>113</sup>

Enfermedad	Valor (puntos)
Cáncer de pulmón, mama, páncreas o esófago	6
Ansiedad (mujeres)	6
Otros cánceres	2
Fibrilación auricular/Flutter	2
Fibrosis pulmonar	2
Cirrosis hepática	2
Diabetes con neuropatía	2
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad coronaria	1
Úlcera gastroduodenal	1

- **Índice CODEx.** Valora la comorbilidad, la obstrucción, la disnea y las exacerbaciones (tabla 7). Es un buen predictor de mortalidad y reingreso a los tres y a los doce meses tras el alta hospitalaria después de una exacerbación<sup>118</sup>.

Tabla 7. *Índice CODEx*<sup>118</sup>

Dominio	Variable	Puntuación			
		0	1	2	3
C Comorbilidad	Índice Charlson	0-4	5-7	≥8	
O Obstrucción	FEV <sub>1</sub> (%)	≥65	50-64	36-49	≤35
D Disnea	mMRC <sup>a</sup>	0-1	2	3	4
Ex Exacerbaciones	Exacerbaciones en el año previo <sup>b</sup>	0	1-2	≥3	

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; mMRC: escala de la *Medical Research Council* modificada.

<sup>a</sup> Se añade 1 punto al valor total por cada década de vida por encima de 50 años.

<sup>b</sup> Exacerbaciones graves durante el año previo (hospitalización o visita al servicio de urgencias)

Pese a que estos índices pueden resultar útiles, en la guía española GEsEPOC<sup>4</sup> se recomienda la valoración de las comorbilidades de forma individualizada.

A continuación comentamos brevemente alguna de las comorbilidades que se asocian a la EPOC.

- **Enfermedades cardiovasculares.** La prevalencia de estas enfermedades en pacientes con EPOC es elevada e independiente de la edad, sexo, tabaquismo e inactividad física (estudios ECLIPSE<sup>119</sup> y CONSISTE<sup>120</sup>). Ejercen influencia en la hospitalización de los pacientes con EPOC y son una de las causas más importantes de fallecimiento.
- **Anemia.** En los sujetos con exacerbación aguda, puede estar presente entre el 9,5 y el 33%<sup>121</sup>. Se ha considerado un marcador de mortalidad independiente en la EPOC<sup>122</sup>, y es un factor pronóstico de reingreso en los pacientes con esta patología<sup>121</sup>. Además, contribuye a una peor tolerancia al ejercicio por su asociación con la disnea<sup>37</sup>.
- **Malnutrición.** La presencia de un IMC bajo y por tanto la pérdida de masa magra corporal, es un factor predictivo de mal pronóstico<sup>123,124</sup>. La malnutrición es más frecuente en el fenotipo enfisematoso<sup>123</sup>, y se relaciona con alteraciones bioquímicas del surfactante, deterioro en los mecanismos de defensa pulmonar con afectación de la inmunidad celular y humoral y alteración de la musculatura respiratoria<sup>125</sup>.
- **Obesidad:** La coexistencia de obesidad en pacientes con EPOC<sup>126</sup>, puede contribuir a diversas alteraciones respiratorias. Una de ellas y de gran importancia es el aumento de la PaCO<sub>2</sub>, que es inversamente proporcional al grado de reducción del FEV<sub>1</sub>.
- **Neumonía.** En el paciente con EPOC, el riesgo de neumonías aumenta con la edad, la gravedad de la obstrucción, las exacerbaciones en el año anterior, un bajo IMC, una peor puntuación en la escala de disnea (mMRC) y el uso de corticoides inhalados<sup>127</sup>. Afortunadamente, su mortalidad es muy baja.

## 8- ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Definimos como “adherencia terapéutica” al grado en el que el comportamiento del paciente coincide con las recomendaciones acordadas entre el profesional sanitario y él mismo<sup>128</sup>, habiendo por tanto participación activa del paciente y responsabilidad del

médico para alcanzar decisiones compartidas<sup>129</sup>. El cumplimiento terapéutico en los pacientes con EPOC es de un 49%, según un estudio reciente<sup>130</sup>. Una baja adherencia a los inhaladores se asocia a un aumento de la morbilidad y mortalidad de la EPOC, por lo que resulta imprescindible determinar el grado de adhesión al tratamiento en cada paciente. El modo más sencillo y fiable es el test de adhesión a los inhaladores (TAI)<sup>131</sup>.

## 9- TRATAMIENTO DE LA EPOC EN FASE ESTABLE

Tras el diagnóstico de EPOC es imprescindible plantear un tratamiento inicial y una terapia de escala o desescalada en función de la evolución (óptima o desfavorable) y el riesgo de exacerbaciones. Los objetivos generales del tratamiento de la EPOC son reducir los síntomas crónicos de la enfermedad (control de la enfermedad), disminuir la frecuencia y gravedad de las agudizaciones y mejorar el pronóstico (evitar la caída acelerada de la función pulmonar o fallecimiento).

A continuación, se explica brevemente el tratamiento de la EPOC en fase estable<sup>3,132</sup>.

### 9.1. FARMACOLÓGICO

Hasta la fecha no hay evidencia fehaciente de que ningún fármaco existente modifique el deterioro de la función pulmonar en la EPOC<sup>133-137</sup>. La elección de uno u otro depende de la disponibilidad, el coste de la medicación y la respuesta clínica favorable. Por ello, cada régimen de tratamiento necesita ser individualizado<sup>3,132</sup>.

**9.1.1 Broncodilatadores.** Actúan alterando el tono del músculo liso de las vías respiratorias, reducen la hiperinsuflación dinámica en reposo y durante el ejercicio<sup>138</sup>, y producen aumento del FEV<sub>1</sub>. Las curvas dosis-respuesta del broncodilatador son relativamente planas con todas las clases de broncodilatadores<sup>139,140</sup>. El aumento de la dosis de un broncodilatador para reducir síntomas no es necesariamente útil en una enfermedad estable<sup>141</sup>, y sí está relacionado con mayor toxicidad (tabla 8).

- **Beta<sub>2</sub>-agonistas (adrenérgicos).** Estimulan los receptores beta<sub>2</sub>-adrenérgicos y producen broncodilatación. Pueden ser de acción corta (SABA, duración: 4-6 horas) o de acción prolongada (LABA, duración: 12 horas).

El uso regular y según necesidad de SABAs mejora el FEV<sub>1</sub> y los síntomas<sup>142</sup>, y el empleo de LABAs no excluye el beneficio adicional de la terapia SABA<sup>143</sup>.

- Formoterol y salmeterol: mejoran significativamente el FEV<sub>1</sub> y los volúmenes pulmonares, el grado de disnea, el estado de salud, la tasa de exacerbación y el número de hospitalizaciones<sup>144</sup>.
  - Indacaterol: mejora disnea, el estado de salud y la tasa de exacerbación<sup>145</sup>.
  - Olodaterol y vilanterol: mejoran la función pulmonar y los síntomas<sup>146</sup>.
- **Anticolinérgicos (antimuscarínicos).** Bloquean el efecto broncoconstrictor de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos M3 expresados en el músculo liso de las vías respiratorias<sup>147</sup>. Pueden ser de dos tipos:
    - Antimuscarínicos de acción corta (SAMA): ipratropio (proporciona beneficios en la función pulmonar, estado de salud y menor requerimiento de esteroides orales<sup>148</sup>) o el oxitropio.
    - Antimuscarínicos de acción larga (LAMA): tiotropio, umeclidinio, aclidinio y bromuro de glicopirronio. El tratamiento con tiotropio mejora los síntomas, el estado de salud y reduce las exacerbaciones y hospitalizaciones<sup>149-151</sup>.
- **Combinación de terapia broncodilatadora.** La combinación de broncodilatadores con diferentes mecanismos de acción y duración puede aumentar el grado de broncodilatación con un menor riesgo de efectos secundarios comparado con el aumento de dosis de un solo broncodilatador<sup>152</sup>.
    - Combinación SABA/SAMA. Son superiores en la mejora del FEV<sub>1</sub> en comparación con cualquiera de los fármacos solos.
    - Combinación LABA/LAMA. Mejora la función pulmonar en comparación con placebo<sup>153</sup>. Se ha visto que una dosis baja de un LABA/LAMA, dos veces al día, mejora los síntomas y el estado de salud en los pacientes con EPOC<sup>153</sup>. En pacientes exacerbadores, la combinación LABA/LAMA es más eficaz en la disminución de las agudizaciones comparada con una combinación de corticosteroides/LABA (ICS/LABA)<sup>154</sup>, LAMA o LABA en monoterapia<sup>155</sup>.
- **Metilxantinas.** La teofilina, metilxantina más utilizada, mejora la función muscular inspiratoria, tiene efecto broncodilatador comparado con placebo en la EPOC estable<sup>156</sup>, y combinado con salmeterol produce una mejoría mayor en el FEV<sub>1</sub> y en el grado de disnea que este último en monoterapia<sup>157,158</sup>.

**Tabla 8. Características de los fármacos broncodilatadores para el tratamiento de la EPOC. GesEPOC 2014<sup>4</sup>**

	Principio activo	Presentación	Dosis recomendada	Dosis máxima	Inicio de acción	Efecto máximo	Duración
<i>Beta-2 adrenérgicos</i>	Salbutamol	ICP: 100 µg/inh	200 µg/4-6 h	1.600 µg/día	40-50 s	15-20 min	3-6 h
	Terbutalina	TH: 500 µg/inh	500 µg/6 h	6 mg/día	40-50 s	15-30 min	4-6 h
	Salmeterol	ICP: 25 µg /inh AH:50 µg/inh	50 µg/12 h	200 µg/día	20 min	3-4 h	12 h
	Formoterol	ICP: 12 µg inh TH: 9 µg/inh AL: 12 µg/inh	12 µg/12 h	48 µg/día	1-3 min	2 h	12 h
	Indacaterol	BH: 150 µg/inh BH: 300 µg/inh	150 µg/24 h	300 µg/día	1-3 min	2 h	24 h
<i>Anticolinérgicos</i>	Bromuro de ipatropio	ICP: 20 µg inh	20-40 µg/6-8 h	320 µg/día	15 min	30-60 min	4-8 h
	Bromuro de tiotropio	HA: 18 µg/inh RM: 5 µg /inh	18 µg/24 h 5 µg/24 h	18 µg/día 5 µg/día	30 min	3 h	24 h
	Acridinio	GE: 322 µg/inh	322 µg/12 h	644 µg/día	15-30 min	2 h	12 h
	Glicopirronio	BH: 44 µg/inh	44 µg/24 h	44 µg/día	5 min	2 h	24 h
<i>Metilxantinas</i>	Teofilina	p.o.: 100-600 mg	5-6 mg/kg (carga)	2-7 mg/kg/12 h	3 h	6 h	12 h
			2-7 mg/kg/12 h (dosis de mantenimiento)				

AH: Accuhaler®; AL: Aerolizer®; BH: Breezhaler®; CI: cápsulas inhaladas; HA: Handihaler®; ICP: inhalador en cartucho presurizado; GE: Genuair®; inh: inhalación; p.o.: por vía oral; TH: Turbuhaler®; RM: Respimat®

### 9.1.1 Corticosteroides

- **Glucocorticoides orales.** El tratamiento con esteroides orales en las exacerbaciones agudas reducen el fracaso terapéutico, la tasa de recaídas y mejoran la función pulmonar y la disnea<sup>159</sup>. Sin embargo, no queda claro el beneficio de este fármaco en el tratamiento crónico de la EPOC estable<sup>160,161</sup>.
- **Corticoides inhalados (ICS).** Según la mayoría de estudios el tratamiento con ICS por sí solo no modifica la disminución del FEV<sub>1</sub> a largo plazo ni la mortalidad en pacientes con EPOC<sup>162</sup>. Esto se observó en el estudio TORCH<sup>163</sup> (mayor mortalidad en los sujetos tratados sólo con propionato de fluticasona en comparación con placebo o la combinación con salmeterol) y en el SUMMIT<sup>164</sup> (no se objetivó aumento de la supervivencia con este fármaco).

En un estudio reciente, WISDOM<sup>165</sup>, se incluyeron a 2.485 pacientes EPOC exacerbadores en tratamiento con triple terapia (tiotropio, salmeterol y propionato de fluticasona). Se realizaron dos grupos al azar: en uno de ellos se mantuvo el tratamiento inicial y en el otro se retiró el ICS en 3 etapas durante un periodo de 12 semanas. Se analizó, entre otras cosas, el tiempo transcurrido hasta la primera AEPOC moderada o grave. Se concluyó que en ambos grupos no hubo diferencias en cuanto al riesgo de presentar una exacerbación moderada o grave.

No obstante, se objetivó que en los sujetos en los que se retiraron los ICS hubo una mayor disminución de la función pulmonar durante la etapa final de dicha retirada. Un análisis post hoc<sup>166</sup>, indica que esta disminución del FEV<sub>1</sub> era moderada (aproximadamente 40mL).

- **Combinación de ICS y LABA.** Existen diversos estudios y ensayos clínicos en los que se concluye que la combinación de ICS con un LABA:
  - Es más eficaz que cualquiera de los dos componentes solos para mejorar la función pulmonar, el estado de salud y reducir las exacerbaciones en los pacientes con EPOC de moderada a muy grave y exacerbadores<sup>167,168</sup>.
  - Tiene un efecto estadísticamente significativo sobre la supervivencia<sup>169</sup>.
  - Comparada con la atención habitual, produce una reducción del 8,4% en las exacerbaciones moderadas a severas y una mejoría significativa en la puntuación CAT, sin diferencias en la tasa de neumonías<sup>170</sup>.

#### **9.1.3 Triple terapia: combinación LAMA, LABA y corticoides.**

El tratamiento con triple terapia (LAMA/LABA/ICS) en pacientes con EPOC, mejora la función pulmonar, la percepción subjetiva de los pacientes<sup>171-174</sup> y el riesgo de exacerbaciones<sup>175-178</sup>. Sin embargo, se necesitan más estudios para concluir acerca de los beneficios de la terapia triple en comparación con LABA/LAMA.

#### **9.1.4 Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE<sub>4</sub>)**

- Reducen la inflamación inhibiendo la descomposición del AMP<sub>c</sub> intracelular<sup>178</sup>.
- El roflumilast (inhibidor de la PDE<sub>4</sub>), reduce las exacerbaciones moderadas y severas tratadas con corticosteroides sistémicos en pacientes con bronquitis crónica, una enfermedad pulmonar de severa a muy grave y antecedentes de exacerbaciones<sup>179</sup>.
- Los efectos sobre la función pulmonar también se observan cuando se agrega roflumilast a broncodilatadores de acción prolongada en pacientes que no están controlados con combinaciones de dosis fija de LABA/ICS<sup>180,181</sup>.

#### **9.1.5 Otros tratamientos**

- **Antibióticos.** Estudios recientes han demostrado que el uso regular de algunos antibióticos puede reducir la tasa de exacerbaciones. Los más utilizados son los macrólidos: azitromicina (250 mg/día o 500 mg tres veces/semana) o eritromicina (500mg dos veces/día)<sup>182,183</sup>.



- **Vacunación:**
  - Contra el virus influenza (gripe): Vacunación anual. Reduce la coexistencia de enfermedades del tracto respiratorio inferior que requieren ingreso hospitalario<sup>184</sup> y el fallecimiento en pacientes EPOC<sup>185</sup>.
  - Contra el neumococo (PCV13 y PPSV23): reduce la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en pacientes con EPOC menores de 65 años, con un FEV<sub>1</sub> menor del 40% del predicho<sup>186</sup>.
- **Terapia de aumento de alfa 1-antitripsina.** Indicada en pacientes con EPOC en progresión a pesar de un tratamiento óptimo y abandono del tabaco<sup>187</sup>.
- **Mucolíticos y agentes antioxidantes.** En los pacientes con EPOC que no reciben corticosteroides inhalados, el tratamiento regular con mucolíticos (carbocisteína y la N-acetilcisteína) puede reducir las exacerbaciones y mejorar modestamente el estado de salud<sup>188,189</sup>.
- **Inmunoreguladores.** No se recomienda su uso en general.
- **Antitusivos.** Su papel en pacientes con EPOC es controvertido<sup>190</sup>.
- **Vasodilatadores.** No se han evaluado adecuadamente en pacientes con EPOC e hipertensión pulmonar grave o desproporcionada.
- **Narcóticos (morfina).** Son eficaces para control sintomático (disnea) en pacientes con EPOC muy grave. Algunos estudios determinan que la morfina puede tener efectos adversos graves y sus beneficios pueden limitarse a algunos sujetos sensibles<sup>191</sup>.

#### 9.1.6 Puntos claves en el tratamiento farmacológico<sup>192</sup>

- Se prefieren los LABA y los LAMA a los fármacos de acción corta, salvo en los pacientes con disnea ocasional.
- Los pacientes pueden iniciar un tratamiento broncodilatador individual de acción prolongada o un tratamiento broncodilatador doble de acción prolongada. Los pacientes con disnea persistente tratados con un solo broncodilatador deberían recibir otro broncodilatador adicional.
- No se recomienda la teofilina a menos que otros broncodilatadores a largo plazo no estén disponibles ni sean accesibles.
- No se recomienda la monoterapia a largo plazo con ICS.

- Se puede considerar el tratamiento a largo plazo con ICS/LABA para los pacientes con antecedentes con exacerbaciones a pesar de un tratamiento adecuado con broncodilatadores de acción prolongada.
- No se recomienda el tratamiento a largo plazo con corticosteroides orales.
- En pacientes con exacerbaciones a pesar del tratamiento con ICS/LABA o ICS/LABA/LAMA, bronquitis crónica y obstrucción grave o muy grave al flujo aéreo, cabe considerar la adición de un inhibidor de la PDE4.
- En los exfumadores que presenten exacerbaciones a pesar de un tratamiento adecuado se pueden considerar los macrólidos.
- Los mucolíticos y antioxidantes, se recomiendan únicamente en determinados pacientes.

## 9.2 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

**9.2.1 Tratamiento del tabaquismo.** El abandono del hábito tabáquico es la intervención que más influye en la historia natural de la EPOC, llegándose a lograr un 25% de tasas de abandono a largo plazo<sup>3</sup>. El cálculo más ajustado de consumo acumulado de tabaco que una persona tiene a lo largo de un determinado tiempo se mide mediante el índice paquetes-año (IPA).

$$\text{IPA} = (\text{n}^\circ \text{ cigarros día} \times \text{años fumados}) / 20$$

Para el tratamiento del consumo y dependencia del tabaco existe una guía de práctica clínica<sup>193</sup> de la que destacamos las siguientes premisas:

- Existencia de tres tipos de asesoramiento especialmente eficaces: el asesoramiento práctico, el apoyo social (como parte del tratamiento) y el apoyo social (organizado fuera del tratamiento).
- Las farmacoterapias de primera línea para la dependencia del tabaco (la terapia sustitutiva con bupropion, los chicles de nicotina, el inhalador de nicotina, el aerosol nasal de nicotina y el parche de nicotina) son eficaces, y al menos uno de estos medicamentos debe prescribirse en ausencia de contraindicaciones. Los tratamientos para la dependencia del tabaco son rentables en comparación con otras intervenciones médicas y de prevención de enfermedades.

**9.2.2 Rehabilitación pulmonar<sup>132</sup>.** Los principales objetivos de la rehabilitación pulmonar son reducir los síntomas, mejorar la calidad de vida y aumentar la participación física y emocional en las actividades cotidianas<sup>194</sup>. Este tratamiento en los pacientes EPOC tienen unos beneficios (tabla 9) que disminuyen cuando termina el programa de rehabilitación, pero si el entrenamiento físico se mantiene en el domicilio el estado de salud del paciente permanece por encima de los niveles previos a la rehabilitación<sup>195</sup>.

**Tabla 9. Beneficios de la rehabilitación pulmonar en la EPOC<sup>3</sup>**

- Improves exercise capacity (Evidence A).
- Reduces the perceived intensity of breathlessness (Evidence A).
- Improves health-related quality of life (Evidence A).
- Reduces the number of hospitalizations and days in the hospital (Evidence A).
- Reduces anxiety and depression associated with COPD (Evidence A).
- Strength and endurance training of the upper limbs improves arm function (Evidence B).
- Benefits extend well beyond the immediate period of training (Evidence B).
- Improves survival (Evidence B).
- Respiratory muscle training can be beneficial, especially when combined with general exercise training (Evidence C).
- Improves recovery after hospitalizations for an exacerbation (Evidence A).
- Enhances the effect of long-acting bronchodilators (Evidence B).

**9.2.3 Oxigenoterapia<sup>132</sup>.** Se ha demostrado que la administración de oxígeno, más de 15 horas por día, a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica aumenta la supervivencia en aquellos que tienen hipoxemia grave en reposo<sup>196</sup>.

La terapia de oxígeno a largo plazo está indicada en pacientes con<sup>132</sup>:

- Una presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) igual o inferior a 55mmHg o saturación de oxígeno igual o inferior a 88% con o sin hipercapnia confirmada dos veces durante un periodo de tres semanas; o
- Una PaO<sub>2</sub> entre 55-59 mmHg si hay evidencia de hipertensión pulmonar, edema periférico que sugiera insuficiencia cardiaca congestiva o policitemia (hematocrito mayor de 55%).

**9.2.4 Soporte ventilatorio<sup>328</sup>.** La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) se utiliza cada vez más en pacientes con EPOC muy severa en fase estable.

- La combinación de VMNI con oxigenoterapia a largo plazo, puede ser de utilidad en pacientes con hipercapnia pronunciada durante el día<sup>197</sup>.
- Puede mejorar la supervivencia, pero no la calidad de vida<sup>197</sup>.
- Se ha visto que la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), produce beneficios en pacientes con EPOC y apnea obstructiva del sueño, tanto en la supervivencia como en el riesgo de ingreso hospitalario<sup>198</sup>.

**9.2.5 Tratamiento quirúrgico<sup>132</sup>.** Existen diversas técnicas quirúrgicas para pacientes seleccionados con EPOC, sobre todo en aquellos en los que la enfermedad está más avanzada y tienen mayor afectación (tabla 10).

**Tabla 10. Tratamiento quirúrgico en la EPOC estable según la guía GOLD 2017<sup>128</sup>**

<b>Tratamiento quirúrgico en la EPOC en fase estable (GOLD)</b>	
<b>Cirugía de reducción del volumen pulmonar</b>	Mejora la supervivencia en pacientes con el enfisema grave, con predominio en lóbulos superiores y baja capacidad de ejercicio después de la rehabilitación (Evidencia A).
<b>Bullectomía</b>	En pacientes seleccionados, se asocia con disnea disminuida, función pulmonar mejorada y tolerancia al ejercicio (Evidencia C).
<b>Trasplante</b>	En pacientes seleccionados adecuadamente con EPOC muy severa, mejora la calidad de vida y la capacidad funcional (Evidencia C).
<b>Intervenciones broncoscópicas</b>	En pacientes seleccionados con enfisema avanzado, las intervenciones broncoscópicas reducen el volumen pulmonar al final de la espiración y mejoran la tolerancia al ejercicio, el estado de salud y la función pulmonar a las 6-12 semanas después del tratamiento. Válvulas endobronquiales o coils pulmonares (Evidencia B).

**9.2.6 Otros tratamientos<sup>132</sup>.** Otros de los tratamientos no farmacológicos, adicionales en la EPOC son el soporte nutricional<sup>199</sup> (pacientes EPOC con desnutrición) y los cuidados paliativos (fases avanzadas de la enfermedad con posibilidad de fallecimiento)<sup>200</sup>.

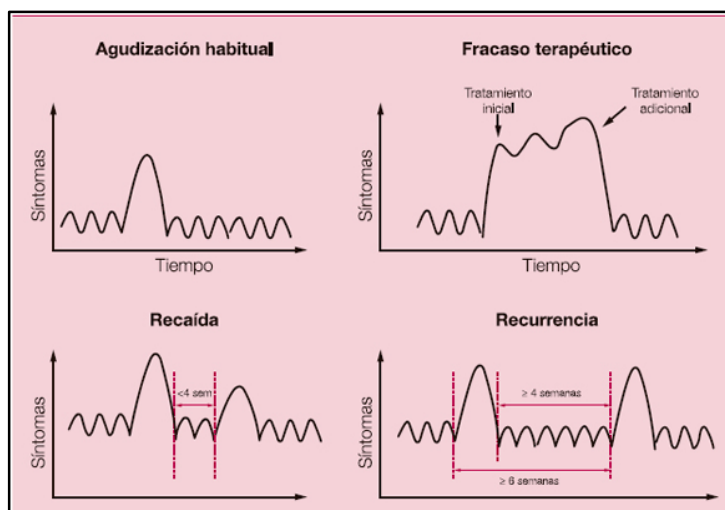
## ▪ AGUDIZACIÓN DE LA EPOC

### 1- DEFINICIÓN

La agudización de la EPOC (AEPOC) se define como un episodio agudo de inestabilidad clínica que acontece en el curso natural de la enfermedad, y se caracteriza por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios que va más allá de la variabilidad diaria<sup>3</sup>. Los principales síntomas asociados son el empeoramiento de la disnea, la tos, el incremento del volumen y/o los cambios en el color del esputo<sup>72</sup>, y deben diferenciarse clínicamente de otros eventos (el síndrome coronario agudo, el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, la embolia pulmonar y la neumonía). Las exacerbaciones suelen producirse entre una y cuatro veces al año<sup>201</sup> siendo más frecuentes en los pacientes con EPOC moderada-grave<sup>71</sup>. El mejor factor pronóstico de las exacerbaciones frecuentes (dos o más por año) es el antecedente de un episodio previo tratado (estudio Eclipse<sup>202</sup>).

GesEPOC distingue diversas situaciones en caso de que se trate de una o varias exacerbaciones de EPOC<sup>73</sup> (figura 7).

**Figura 7. Agudización habitual, fracaso terapéutico, recaída y recurrencia según GesEPOC<sup>73</sup>.**



- **Fracaso terapéutico:** empeoramiento de síntomas que sucede durante la propia agudización y que requiere un tratamiento adicional. La recuperación media después de sufrir una agudización es de aproximadamente 2 semanas.

- **Recaída:** nuevo empeoramiento de síntomas que tiene lugar entre la finalización del tratamiento de la agudización y las 4 semanas posteriores.
- **Recurrencia:** reaparición de los síntomas en un plazo inferior a un año desde la agudización precedente, después de un período de relativo buen estado de salud. Deben haber transcurrido al menos 4 semanas después de completar el tratamiento de la agudización previa o bien 6 semanas desde que se iniciaron los síntomas. Pueden ser precoces (aparecen entre las 4 y 8 semanas del episodio anterior) o tardías (aparecen después de este período de tiempo).

Las AEPOC contribuyen a la progresión de la enfermedad pulmonar siendo más probable si la recuperación de las exacerbaciones es lenta<sup>132,203</sup>.

## 2- IMPACTO

En la actualidad, sabemos que las AEPOC tienen consecuencias a diferentes niveles: sociosanitario, en la evolución de la propia enfermedad (recaídas, reingresos, pronóstico, mortalidad), en el estado de salud del paciente y en el económico<sup>132</sup>.

### 2.1. SOCIO-SANITARIO

En España, las AEPOC representan el 10-12% de las visitas a Atención Primaria, el 2% de las visitas a Urgencias y el 10% de las hospitalizaciones de causa médica<sup>204</sup>.

### 2.2. EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

- La incidencia de recaídas está entre el 21-40% y los factores de riesgo para ello son un FEV<sub>1</sub> bajo, el uso de broncodilatadores o esteroides, el número de exacerbaciones previas (más de 3 en los últimos 2 años), el empleo de tratamiento antibiótico previo o la presencia de comorbilidades<sup>205-207</sup>.
- El pronóstico a largo plazo tras una hospitalización por AEPOC es pobre, estimándose una mortalidad a los cinco años de aproximadamente el 50%<sup>132,208</sup>. Existen factores independientemente asociados como son una mayor edad, un menor IMC, las comorbilidades, los ingresos previos por exacerbación de EPOC, la gravedad clínica de ésta y la necesidad de oxigenoterapia durante un largo periodo de tiempo<sup>209,210</sup>.

- Los pacientes con una mayor severidad de síntomas respiratorios, una peor calidad de vida, una peor función pulmonar, una menor capacidad de ejercicio y una menor densidad pulmonar y grosor de las paredes bronquiales en la TC pulmonar, tienen un riesgo mayor de mortalidad tras una AEPOC aguda<sup>211</sup>.
- La mortalidad producida por causas no relacionadas con la EPOC en pacientes con esta enfermedad e insuficiencia respiratoria aguda es inferior en aquellos que reciben soporte ventilatorio<sup>132,212</sup>. Según Gunen et al.<sup>213</sup>, la mortalidad intrahospitalaria de pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda oscila entre el 17 y el 49%. En los 12 meses posteriores, el fallecimiento se produjo en aquellos que presentaban una mala función pulmonar antes de la ventilación mecánica invasiva (FEV<sub>1</sub> menor del 30% predicho) o una comorbilidad no respiratoria.

En un estudio de Hartl et al.<sup>214</sup>, se determinó que el riesgo de fallecimiento intrahospitalario y tras el alta se relacionó con la edad, la presencia de insuficiencia respiratoria con acidosis respiratoria, la necesidad de soporte ventilatorio y la presencia de comorbilidades. Además, el riesgo de reingreso a los 90 días de la EPOC se asoció con ingresos anteriores. Sólo el número de especialistas respiratorios por 1000 camas, una variable relacionada con los recursos hospitalarios, disminuyó el riesgo de mortalidad tras el alta. La AEPOC es también un factor independiente de mortalidad<sup>43</sup>.

### 2.3. ESTADO DE SALUD

Tras una exacerbación de EPOC los pacientes presentan una limitación para la realización de las actividades de la vida diaria, peores puntuaciones en los cuestionarios de calidad de vida<sup>215</sup>, necesidad de guardar reposo (incluso llevar una vida cama-sillón<sup>216</sup>), y hasta el 65% tienen alteraciones del estado de ánimo (pensamientos negativos o depresivos)<sup>217</sup>. Langsetmo y cols<sup>218</sup> demostraron el impacto en la calidad de vida en pacientes con AEPOC que no ingresaron y fueron tratados en el domicilio. Además se objetivó un aumento de la respuesta inflamatoria local y sistémica<sup>219</sup>, mayor incidencia de cardiopatía isquémica e ictus<sup>220</sup> y una acusada pérdida de masa libre de grasa<sup>221</sup>.

## 2.4. ECONÓMICO

Las AEPOC suponen el 41% del total del gasto de la EPOC<sup>222</sup>, aproximadamente unos 750-1.000 millones euros/año<sup>223</sup>. Miravittles et al.<sup>52</sup> expusieron que los pacientes con peor FEV<sub>1</sub> eran los que generaban más gastos derivados de la exacerbación.

Según el sistema nacional de salud (SNS), las exacerbaciones de EPOC son un punto clave en la evolución de la enfermedad y debemos elaborar estrategias dentro del manejo del paciente con EPOC, dirigidas de forma específica a tratarlas precozmente para evitar el ingreso hospitalario y las consecuencias negativas derivadas de este<sup>224</sup>.

## 3- SINTOMATOLOGÍA

Los principales síntomas que caracterizan las AEPOC son el empeoramiento de la disnea, la tos, el incremento del volumen y/o los cambios en el color del esputo<sup>73</sup>. Los parámetros que nos indicarán gravedad son signos como fiebre, imposibilidad para acabar una frase, edemas en miembros inferiores, frecuencia cardíaca superior a 110 latidos/minuto o respiratoria mayor de 25 respiraciones/minuto, aparición de cianosis o empeoramiento de la habitual, uso de músculos accesorios y/o alteración en el nivel de consciencia.

La **clasificación de Anthonisen**<sup>201</sup> es una escala utilizada para determinar el uso de antibióticos en las exacerbaciones agudas de la EPOC. Se basa en 3 criterios: aumento de la disnea, aumento del volumen de esputo y cambio en las características del esputo (purulencia del mismo). Según ella, distinguimos tres grupos (tabla 11).

Tabla 11. Gravedad de la AEPOC según los criterios de Anthonisen<sup>201</sup>

TIPO	GRAVEDAD	CARACTERÍSTICAS	MANEJO
<b>I</b>	<b>Severa</b>	Presencia de los tres criterios	Antibioticoterapia y hospitalización
<b>II</b>	<b>Moderada</b>	Presencia de dos criterios	Antibioticoterapia y hospitalización si se incluye el síntoma cardinal "incremento de la purulencia"
<b>III</b>	<b>Leve</b>	Presencia de un criterio más: tos, sibilancias, taquicardia, fiebre, etc.	No se requiere antibioticoterapia. Se modifica terapia. Manejo ambulatorio

AEPOC: agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.



## 4- CAUSAS

Las principales causas etiológicas de las AEPOC han sido ampliamente descritas en varios estudios, y se distinguen las siguientes<sup>132</sup>:

- **Infecciosa (70-75%)**<sup>225</sup>. No son exclusivas de los pacientes con EPOC pero, en este grupo de personas, las consecuencias son más graves<sup>226</sup>. Pueden ser:
  - Origen viral (25-30%). Los virus más frecuentemente implicados son los rinovirus<sup>227</sup>, virus influenza, parainfluenza y coronavirus<sup>228</sup>.
  - Origen bacteriano (70-75%)<sup>229</sup>. Causadas fundamentalmente por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*. Cuando la función pulmonar está gravemente disminuida (FEV<sub>1</sub> menor del 50%) existe predominio de bacterias como *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*, por lo que en estos pacientes el cultivo del esputo es más rentable<sup>230</sup>. La coinfección por bacterias y virus se ha descrito hasta en un 25% de los pacientes hospitalizados por una AEPOC. Algunos pacientes con esta patología presentan una colonización bacteriana por los mismos patógenos que producen una agudización pero en menor número<sup>231</sup>. Se deduce que éstos, cuando se rompe el equilibrio entre los factores protectores del huésped y la virulencia de la bacteria, pueden originar una exacerbadón<sup>226</sup>.
- **Insuficiencia cardiaca (25,7%)**.
- **Contaminación ambiental (5-10%)**<sup>232</sup>.
- **Otras patologías**<sup>1,2</sup>: tromboembolismo pulmonar (TEP), neumotórax y arritmias.

Por otro lado, se tiene evidencia razonable de la existencia de un aumento de las cifras de eosinófilos en las vías respiratorias de los pacientes con EPOC<sup>3</sup>. Además, el número de eosinófilos, junto con los neutrófilos y otras células inflamatorias, aumenta durante las exacerbaciones de la EPOC<sup>89</sup>. Se ha sugerido que las agudizaciones de la enfermedad asociadas con un aumento de eosinófilos en el esputo o la sangre pueden ser más sensibles a los esteroides sistémicos, aunque se necesitan más ensayos prospectivos para probar esta hipótesis<sup>233,234</sup>. En el estudio de Saetta M et al.<sup>235</sup> se observó que los sujetos con bronquitis y FEV<sub>1</sub> cercano a la normalidad durante las exacerbaciones tenían, en promedio, 30 veces más eosinófilos en sus biopsias bronquiales que aquellos examinados en condiciones basales (p <0,001).

Con todo lo anterior, podemos definir cuatro fenotipos clínicos de agudización de EPOC: viral, bacteriano, eosinofílico y paucinflamatorio (asociado con cambios limitados en el perfil inflamatorio)<sup>89</sup>.

Existen algunos factores relacionados con el desarrollo de una AEPOC<sup>132,227</sup>:

- Edad.
- Mala función pulmonar.
- Expectoración crónica.
- Exacerbaciones previas.
- Tabaquismo.
- Baja PaO<sub>2</sub>, elevada PaCO<sub>2</sub> y elevada frecuencia respiratoria.
- Mala adherencia al tratamiento.
- Ausencia de rehabilitación pulmonar.
- Déficit nutricional (IMC reducido).
- Otros: ingesta de benzodiacepinas, formación de tapones de moco, la broncoaspiración, la fatiga muscular y la incorrecta utilización de la oxigenoterapia en pacientes con insuficiencia respiratoria<sup>227</sup>.
- Factores radiológicos<sup>236,105</sup>: aumento en la relación de la arteria pulmonar a la dimensión de la sección transversal de la aorta, mayor porcentaje de enfisema o aumento del grosor de la pared de las vías respiratorias (medido por TC).

## 5- GRAVEDAD DE LA EXACERBACIÓN

Una vez establecido el diagnóstico de AEPOC es muy importante describir la gravedad del episodio, para lo cual contamos con distintas clasificaciones.

- **Clasificación propuesta por GesEPOC<sup>4</sup>** (tabla 12). En ella, los criterios de exacerbación grave o muy grave identifican riesgo de muerte, mientras que los criterios que se utilizan para identificar la agudización moderada están relacionados con el riesgo de fracaso terapéutico.

**Tabla 12. Criterios para establecer la gravedad de la exacerbación de la EPOC, según GesEPOC<sup>4</sup>**

TIPO DE EXACERBACIÓN	CRITERIOS
<b>Exacerbación muy grave (amenaza vital)</b>	Se debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Parada respiratoria</li> <li>- Disminución del nivel de consciencia</li> <li>- Inestabilidad hemodinámica</li> <li>- Acidosis respiratoria grave (<math>\text{pH} &lt; 7,30</math>)</li> </ul>
<b>Exacerbación grave</b>	Se debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios, y ninguno de los criterios de amenaza vital: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disnea 3-4 de la escala mMRC</li> <li>- Cianosis de nueva aparición</li> <li>- Utilización de musculatura accesoria</li> <li>- Edemas periféricos de nueva aparición</li> <li>- <math>\text{SpO}_2 &lt; 90\%</math> o <math>\text{PaO}_2 &lt; 60\text{mmHg}</math></li> <li>- <math>\text{PaCO}_2 &gt; 45\text{mmHg}</math> (paciente sin hipercapnia previa)</li> <li>- Acidosis respiratoria moderada (<math>\text{pH}: 7,30 - 7,35</math>)</li> <li>- Comorbilidad significativa grave</li> <li>- Complicaciones (arritmias graves, insuficiencia cardíaca,...)</li> </ul>
<b>Exacerbación moderada</b>	Se debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios, y ninguno de los anteriores: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\text{FEV}_1</math> basal <math>&lt; 50\%</math></li> <li>- Comorbilidad cardíaca no grave</li> <li>- Historia de 2 o más agudizaciones en el último año</li> </ul>
<b>Exacerbación leve</b>	No se debe cumplir ningún criterio previo.

mMRC: escala de disnea modificada de la Medical Research Council;  $\text{PaCO}_2$ : Presión arterial de dióxido de carbono.  $\text{PaO}_2$ : Presión arterial de oxígeno.  $\text{SpO}_2$ : saturación parcial de oxígeno.  $\text{FEV}_1$ : volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

- **Clasificación según las guías de práctica clínica (GPC).** Basada en el consumo de fármacos o en la utilización de recursos. Define una exacerbación moderada (si recibía tratamiento ambulatorio con corticoides orales y/o antibióticos), o exacerbación grave (si el paciente precisaba hospitalización). Sin embargo, esta clasificación no sigue criterios fisiopatológicos, no está vinculada a la toma de decisiones y puede estar influenciada por criterios socioeconómicos o de accesibilidad al sistema.
- **Clasificación propuesta por GOLD<sup>132</sup>.** Se basa en los signos clínicos del paciente<sup>234</sup> diferenciando entre situaciones en las que hay insuficiencia respiratoria (con y sin peligro para la vida) y aquellas en las que no la hay (tabla 13).

Tabla 13. Clasificación de la gravedad de las AEPOC, según GOLD<sup>132</sup>

GRAVEDAD	SIGNOS CLÍNICOS DEL PACIENTE
<b>Sin insuficiencia respiratoria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Frecuencia respiratoria: 20-30 respiraciones por minuto.</li> <li>- No uso de músculos respiratorios accesorios.</li> <li>- No cambios en el estado mental.</li> <li>- Hipoxemia mejorada con oxígeno suplementario mediante máscara Venturi 28-35% de oxígeno inspirado.</li> <li>- No aumento de la PaCO<sub>2</sub>.</li> </ul>
<b>Insuficiencia respiratoria aguda- sin peligro para la vida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Frecuencia respiratoria: &gt;30 respiraciones por minuto.</li> <li>- Uso de músculos respiratorios accesorios.</li> <li>- No cambios en el estado mental.</li> <li>- Hipoxemia mejorada con oxígeno suplementario mediante máscara Venturi 28-35% de oxígeno inspirado.</li> <li>- Hipercapnia (PaCO<sub>2</sub> aumentada en comparación con la basal o PaCO<sub>2</sub> &gt;50-60mmHg).</li> </ul>
<b>Insuficiencia respiratoria aguda- con riesgo de vida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Frecuencia respiratoria: &gt;30 respiraciones por minuto.</li> <li>- Uso de músculos respiratorios accesorios.</li> <li>- Cambios agudos en el estado mental.</li> <li>- Hipoxemia no mejorada con oxígeno suplementario o requiera FiO<sub>2</sub> mayor del 40%.</li> <li>- Hipercapnia (PaCO<sub>2</sub> aumentada en comparación con la basal, o PaCO<sub>2</sub> &gt;50-60mmHg) o presencia de acidosis (pH &lt; 7,25)</li> </ul>

AEPOC: Agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono. FiO<sub>2</sub>: fracción inspiratoria de oxígeno. SpO<sub>2</sub>: saturación parcial de oxígeno

## 6- ESCALAS DE GRAVEDAD

Existen diversas escalas para determinar la gravedad de la AEPOC.

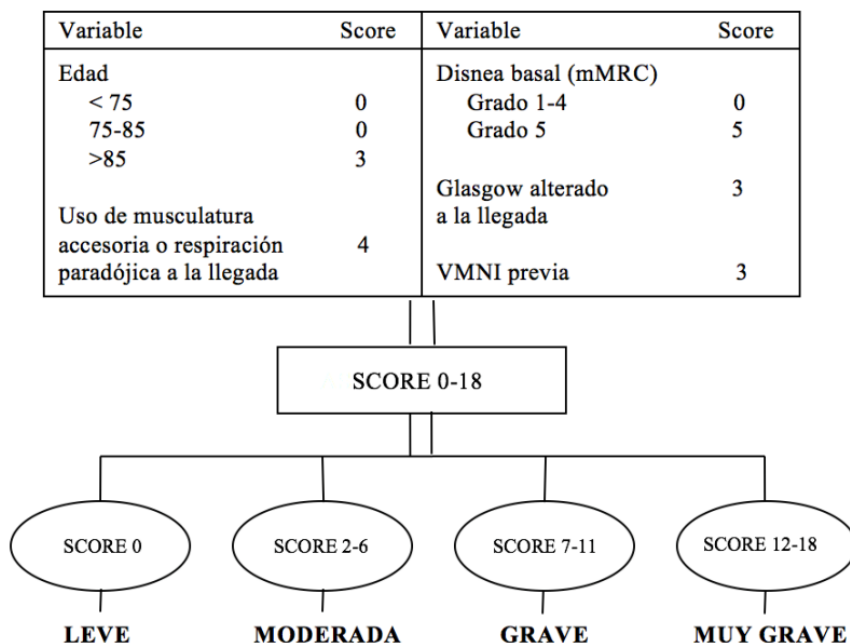
- **BAP-65**<sup>237</sup>: ayuda a la toma de decisiones en las AEPOC y a obtener una idea del posible pronóstico. Consta de 4 ítems: nitrógeno uréico mayor de 25 mg/dL (4,2 mmol/L) o urea 54 mg/100mL (8,93 mmol/L), estado mental alterado (Escala de Glasgow menor de 14, letargia, estupor o coma), pulso mayor de 109 latidos/minuto y edad mayor de 65 años. Presenta una clasificación en función de los mismos y asocia una predicción de mortalidad (tabla 14).

Tabla 14. Predicción de mortalidad en función de la clasificación BAP-65<sup>237</sup>

CLASS	SCORE	MORTALITY
1	0	0,5%
2	1	1,4%
3	2	3,7%
4	3	12,7%
5	4	26,2%

- **ESCALA DeCOPD<sup>238</sup>**. En junio de 2008 se realizó un estudio con el objetivo de desarrollar una regla de predicción clínica para la mortalidad a corto plazo durante el ingreso hospitalario por una AEPOC o una semana después de la visita a urgencias. Los predictores de muerte valorados fueron 5 (figura 8).

**Figura 8. Predicción clínica para la mortalidad según DeCOPD<sup>238</sup>**



mMRC: escala modificada de la *Medical Research Council*; VMNI: ventilación mecánica no invasiva

## 7- TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de las AEPOC son minimizar el impacto negativo de la exacerbación actual y prevenir el desarrollo de eventos posteriores<sup>239,240</sup>. Dependiendo de la gravedad de la exacerbación y/o la gravedad de enfermedades subyacentes, se manejará ambulatoriamente o precisará un ingreso hospitalario<sup>132,237</sup>.

### 7.1 TRATAMIENTO AMBULATORIO

En los casos de AEPOC leve o moderada que no precisen ingreso hospitalario, el tratamiento será ambulatorio como primera opción. Se realizará un seguimiento a las 48-72 horas para ver la evolución, se modificará el tratamiento si es necesario y se determinará el tratamiento de base tras una evolución favorable. Si la respuesta no es óptima, será remitido para valoración hospitalaria (tabla 15).

**Tabla 15. Manejo ambulatorio de una AEPOC leve-moderada**

TRATAMIENTO	PAUTAS E INDICACIONES
<b>Educación al paciente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comprobar la técnica de inhalación. Plantear el uso de cámaras espaciadoras.</li> </ul>
<b>Broncodilatación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incrementar la dosis de agonistas beta-2 de acción corta (SABA) o introducir un anticolinérgico (SAMA).</li> <li>- Combinar SAMA + SABA a dosis altas.</li> <li>- Valorar introducir un agonista beta-2 de larga acción (LABA).</li> </ul>
<b>Corticosteroides</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Considerarlos si hay broncoespasmo o evolución no favorable.</li> <li>- Dosis vía oral: prednisona 30-40mg/día durante 10-14 días.</li> <li>- Asegurarnos de la continuidad del tratamiento inhalado crónico.</li> <li>- Valorar introducir un corticoide inhalado.</li> </ul>
<b>Antibióticos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inicio de tratamiento siguiendo los criterios de Anthonisen (siempre valorar la purulencia del esputo).</li> <li>- Valorar las resistencias locales.</li> </ul>

- **Broncodilatación.** Es fundamental en el tratamiento de la exacerbación y tiene como objetivo disminuir la resistencia de la vía aérea, mejorando el intercambio gaseoso y favoreciendo la tos eficaz con movilización de secreciones respiratorias. En pacientes con obstrucción severa, pequeñas mejorías de la obstrucción producen franca mejoría sintomática.

- **Corticoterapia.** Existen varios estudios, en los que se relaciona el tratamiento esteroideo con los niveles de eosinófilos en sangre periférica. Uno de ellos, de Bafadhel et al.<sup>234</sup>, es un estudio doble ciego y aleatorizado en sujetos con AEPOC en el que se comparó el tratamiento con corticoide y un biomarcador dirigido, frente a la terapia estándar. Se midieron los eosinófilos en sangre periférica en ambos grupos para definir biomarcadores positivos y negativos en las exacerbaciones (recuento de eosinófilos en sangre  $>$  y  $\leq$  2%, respectivamente). Se concluyó que el número de eosinófilos en sangre periférica es un biomarcador para dirigir la terapia con esteroides durante las AEPOC, pero se precisan estudios mayores.

Otro estudio, también de Bafadhel<sup>241</sup>, muestra que los pacientes que presentan una exacerbación de EPOC aguda y un recuento de eosinófilos en sangre  $\geq$  2% tienen una tasa de fracaso del tratamiento significativamente menor, en comparación con los tratados con placebo. De tal forma, que si se realiza una

medida de los eosinófilos en sangre periférica al inicio de la exacerbación podremos determinar el tratamiento esteroideo mejorando el beneficio de éstos y disminuyendo los efectos secundarios.

En un estudio de Leuppi et al.<sup>242</sup>, se valoró la duración del tratamiento con corticoides sistémicos, determinándose que el tratamiento con corticoides durante 5 días en AEPOC agudas no es inferior al tratamiento durante 14 días. En un análisis *post-hoc* de dos ensayos clínicos de pacientes con EPOC y antecedentes de exacerbaciones, se observó que un recuento elevado de eosinófilos en sangre podía predecir el aumento de las exacerbación en pacientes tratados con un LABA sin ICS<sup>243,244</sup>. El efecto de la combinación ICS/LABA, en comparación con un LABA sobre las exacerbaciones fue mayor en los pacientes con un recuento de eosinófilos más alto. Estos resultados dan a entender que este parámetro es un biomarcador del riesgo de agudización en los pacientes con EPOC con antecedentes de exacerbaciones, y que puede predecir los efectos de los ICS en la prevención de las exacerbaciones. No obstante, son necesarios más ensayos prospectivos para validar el uso de este recuento para predecir los efectos de los ICS, determinar un punto de corte que prediga el riesgo de exacerbación y establecer los puntos de corte que podrían utilizarse en la práctica clínica<sup>239</sup>.

## 7.2 TRATAMIENTO HOSPITALARIO

El tratamiento hospitalario de una AEPOC se resume en la tabla 16<sup>245</sup>.

Tabla 16. Manejo hospitalario de una AEPOC<sup>245</sup>

TRATAMIENTO	PAUTAS E INDICACIONES
<b>Oxigenoterapia</b>	- Indicación si hay insuficiencia respiratorio o saturación de oxígeno <90%.
<b>Broncodilatación</b>	- Uso de agonistas beta-2 o anticolinérgicos de acción corta (SABA o SAMA) mediante inhaladores con medidor de dosificación con cámara espaciadora o nebulización manual.
<b>Corticosteroides</b>	- Vía oral: prednisona 30-40 mg/día durante 10-14 días. - Vía intravenosa (si no tolera la oral) durante 14 días. - Considerar administrar corticoide inhalado (asegurar que si lo tomaba en domicilio lo continúe haciendo).
<b>Antibióticos</b>	- Seguir los criterios de Anthonisen. - Seguir los patrones de resistencia bacteriana local.

- **Oxigenoterapia.** Los objetivos son mejorar la oxigenación arterial, y por tanto la tisular (conseguir una  $\text{PaO}_2$  mayor de 60mmHg o en el caso de pacientes con EPOC grave o muy grave una  $\text{PaO}_2$  por encima de 55mmHg)<sup>246</sup> y evitar la acidosis arterial, y en consecuencia la celular.
- **Antibioterapia.** El uso de antibióticos en las AEPOC sigue siendo controvertido<sup>132, 246-248</sup>. Una revisión de los estudios controlados con placebo ha demostrado que los antibióticos reducen el riesgo de mortalidad a corto plazo (77%), el fracaso del tratamiento (53%) y la purulencia del esputo (44%)<sup>249</sup>. Entre los biomarcadores que se están estudiando para el diagnóstico y posterior tratamiento de las exacerbaciones de esta patología respiratoria se encuentran la proteína C reactiva (PCR), pero no se recomienda su uso porque está elevada tanto en infecciones bacterianas como en las virales<sup>250,251</sup>, y la procalcitonina, más específica para infecciones bacterianas y que puede ser de valor en la decisión de usar antibióticos<sup>252-254</sup>.

Se debe administrar antibióticos a pacientes con AEPOC<sup>201,255</sup> que presentan los tres síntomas cardinales (criterios de Anthonisen), tienen dos de los síntomas cardinales, siendo el aumento de la purulencia uno de ellos, o requieran soporte ventilatorio, ya que se asocia a un aumento de la mortalidad y de la incidencia de neumonía nosocomial asociada al respirador<sup>256</sup>.

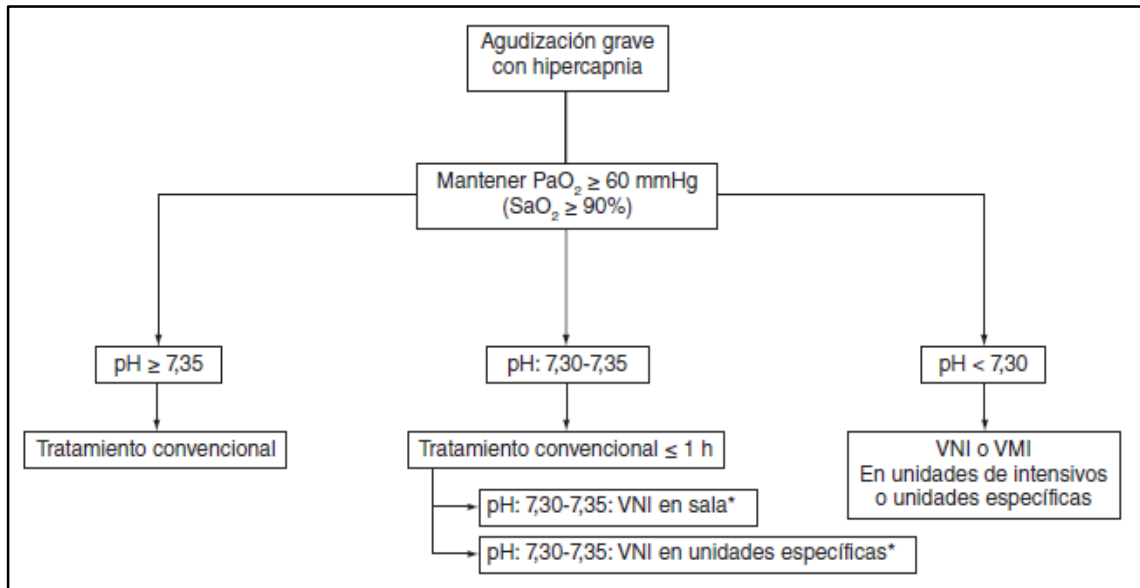
La duración recomendada de la terapia antibiótica es de 5-7 días<sup>255</sup> y la elección del antibiótico debe basarse en el patrón de resistencia bacteriana local<sup>1,2</sup> teniendo en cuenta una serie de factores:

- Gravedad de la EPOC (determinada por el  $\text{FEV}_1$ )<sup>230,257</sup>.
  - Existencia de comorbilidades.
  - Riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* o enterobacterias (ingresos previos, tratamiento antibiótico en los tres meses anteriores y tratamiento antibiótico en más de 4 ocasiones en el último año).
  - Aislamiento previo de gérmenes o colonización previa.
- 
- **Tratamiento de las comorbilidades** que puedan estar asociadas a la EPOC, principalmente las cardiológicas, y profilaxis de la enfermedad tromboembólica con heparina de bajo peso molecular.



- **Soporte ventilatorio.** El soporte ventilatorio es necesario en circunstancias en las que existe alteración del equilibrio ácido-base llegando a situaciones de acidosis arterial (alteraciones en la ventilación alveolar y déficit de la eliminación de  $\text{CO}_2$ )<sup>1</sup>. Presentamos un esquema práctico para el manejo de la acidosis respiratoria<sup>4</sup> (figura 9).

**Figura 9. Manejo de la acidosis respiratoria en las exacerbaciones de EPOC<sup>4</sup>**



\* Iniciar la VMNI de forma precoz, antes de las 4 horas. VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva, PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno, SaO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxígeno.

Si el paciente presenta criterios de ventilación mecánica invasiva o no invasiva, deberá ser evaluado por las unidades especializadas. Según la GesEPOC<sup>4</sup>, la indicación y el lugar en el que debe tratarse al paciente depende de la evolución tras el tratamiento inicial. Puede hacerse de dos maneras:

- Ventilación mecánica no invasiva (VMNI)<sup>239</sup>: Se prefiere este modo de ventilación en los pacientes hospitalizados por AEPOC. Algunos estudios, muestran que la VMNI reduce las tasas de mortalidad e intubación<sup>258-261</sup>. Se iniciará en al menos una de las siguientes situaciones (tabla 17)<sup>132</sup>.

**Tabla 17. Indicaciones de la VMNI en las AEPOC<sup>132</sup>**

- 
- Acidosis respiratoria ( $\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$  o  $\text{pH} \leq 7,35$ )
  - Disnea severa con signos de fatiga muscular, aumento del trabajo respiratorio o ambos, uso de músculos respiratorios accesorios, respiración abdominal paradójica, retracción de los espacios intercostales.
  - Presencia de la hipoxemia a pesar de suplemento de oxígeno.
- 

VMNI: ventilación mecánica no invasiva;  $\text{PaCO}_2$ : presión arterial de dióxido de carbono.

- Ventilación mecánica invasiva (VMI)<sup>132</sup>: Precisa de intubación orotraqueal y debe considerarse en situaciones determinadas (tabla 18)<sup>262</sup>. Se ha visto que el empleo de VMI como terapia de rescate al no uso de VMNI produce un aumento de la estancia hospitalaria y de la mortalidad<sup>263</sup>.

**Tabla 18. Indicaciones de la VMI en las AEPOC<sup>132</sup>**

- 
- Fracaso de la VMNI: empeoramiento gasométrico o clínico tras 4 horas con VMNI.
  - Intolerancia a la VMNI.
  - Acidosis respiratoria grave ( $\text{pH} < 7,25$ ) e hipercapnia ( $\text{PaCO}_2 > 60\text{mmHg}$ ).
  - Hipoxemia severa ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200\text{mmHg}$ ).
  - Taquipnea (frecuencia respiratoria  $> 35\text{rpm}$ ).
  - Parada cardiorrespiratoria.
  - Aspiración masiva o vómitos persistentes.
  - Disminución de conciencia, agitación psicomotora inadecuadamente controlada por la sedación.
  - Inestabilidad hemodinámica sin respuesta a fluidos o drogas vasoactivas.
  - Arritmias ventriculares o supraventriculares severas.
  - Hipoxemia severa en pacientes que no toleran la VMNI.
- 

VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva;  $\text{PaCO}_2$ : presión arterial de dióxido de carbono ;  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ : Presión arterial de oxígeno/Flujo inspiratorio de oxígeno.

## • ASISTENCIA DOMICILIARIA

Se conoce como asistencia domiciliaria (AD) o servicios de ayuda a domicilio al conjunto de recursos dirigidos a prestar apoyo y cuidados en su domicilio a las personas que, por cualquier circunstancia, dejan de ser autónomos para llevar a cabo las actividades básicas de la vida diaria. Se ofrece con ella, entre otras cosas, apoyo, tratamiento y valoración sanitaria (médico, enfermería). Mediante esta asistencia, se permite la permanencia del paciente en su hogar y su entorno facilitando, en la medida de lo posible, su día a día. Podemos distinguir la Hospitalización Domiciliaria (HD) y la Telemedicina (TLM).

### 1. HOSPITALIZACIÓN DOMICILIARIA

#### 1.1. DEFINICIÓN

La hospitalización domiciliaria (HD) es una alternativa frente a la hospitalización convencional que consiste en realizar un tratamiento a pacientes en su propio domicilio, con la misma complejidad, duración e intensidad que en un hospital de agudos, pero sin necesidad de continuar con el ingreso hospitalario<sup>264,265</sup>. Engloba una actividad asistencial llevada a cabo durante un tiempo limitado, con recursos humanos y materiales, y va dirigida a una amplia variedad de pacientes<sup>264</sup>. Son susceptibles de la HD aquellos pacientes cuyo estado no justifica la estancia hospitalaria, pero que necesitan una vigilancia activa con intervenciones frecuentes por el personal especializado (facultativo y de enfermería).

#### 1.2 HISTORIA

Las actuaciones sanitarias que tienen lugar en el domicilio de los pacientes, pueden ser englobadas bajo el término *home care*. El nacimiento de la HD se atribuye al doctor E. M. Buestone (1947) que derivó a pacientes del hospital Guido Montefiore, del Bronx de Nueva York, a sus domicilios con el objetivo de descongestionar el hospital y de ofrecer a los pacientes y a sus familiares un ambiente más humano para su recuperación<sup>266</sup>.

- En España, la HD se desarrolló buscando 2 objetivos. Por un lado, una atención más humanizada del paciente, tratando de conseguir el entorno familiar-social adecuado, y por otro, hacer una buena gestión de los gastos sanitarios conservando la adecuada calidad asistencial.

La primera unidad de HD se creó en el Hospital Provincial de Madrid, en 1981<sup>267</sup>. El grupo de Servera et al.<sup>268</sup> es uno de los precursores con el programa de cuidados a domicilio en un grupo de pacientes con insuficiencia respiratoria crónica grave. A partir de entonces se han ido desarrollando distintas unidades que han aumentado de forma significativa en los últimos años. Hoy en día, más de 50 hospitales, incluidos algunos privados, disponen de este servicio y además se ha creado la Sociedad Española de Hospitalización a Domicilio (SEHAD)<sup>269</sup>.

### 1.3 MODELOS

**1.3.1. Modelo americano.** La HD en EEUU<sup>270</sup> surge para realizar el cuidado de enfermos con patología agudas, crónicas, enfermedades terminales o discapacidad permanente<sup>271,272</sup> (la EPOC suponía en 1998 el 11,1% del total). Según la ATS y basándose en el consenso de expertos, existen una serie de preceptos, que se recogen en la tabla 19, para determinar cuándo los pacientes se encuentran en situación de estabilidad y son candidatos para un alta precoz<sup>270</sup>.

**Tabla 19. Criterios para plantear un alta precoz y posterior hospitalización a domicilio<sup>270</sup>**

- 
- Control de la disnea.
  - Estabilidad de la vía aérea.
  - Capacidad para expectorar.
  - Gasometría arterial aceptable (con  $\text{FiO}_2 < 40\%$  para poder ser mantenida en casa).
  - Estabilidad en el equilibrio ácido-base.
  - Ausencia de procesos infecciosos agudos.
  - Régimen médico estable antes del alta.
  - Ausencia de disfunción cardíaca o arritmia peligrosa para la vida.
  - Estabilidad de otros órganos.
  - Nutrición adecuada.
  - Habilidad de los profesionales para enfrentarse a las necesidades médicas y mentales del paciente.
  - No tener la necesidad de reingreso, visitas no programadas o visitas al médico en al menos un mes.
  - Si precisa VMNI: estabilidad de los parámetros ventilatorios ( $\text{FiO}_2 < 40\%$ , modo asistido-controlado o limitador de presión, uso limitado de PEEP, fluctuaciones mínimas en la resistencia y compliance de la vía aérea).
- 

$\text{FiO}_2$ : fracción inspirada de oxígeno; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; PEEP: presión positiva al final de la espiración.

Para llevar a cabo una hospitalización en domicilio, lo primero es determinar qué necesidades tiene el paciente. La enfermería hace los cambios pertinentes en el domicilio del paciente y coordina la relación entre éste, la familia y el equipo, contactando con el médico en caso necesario. Los médicos de Atención Primaria

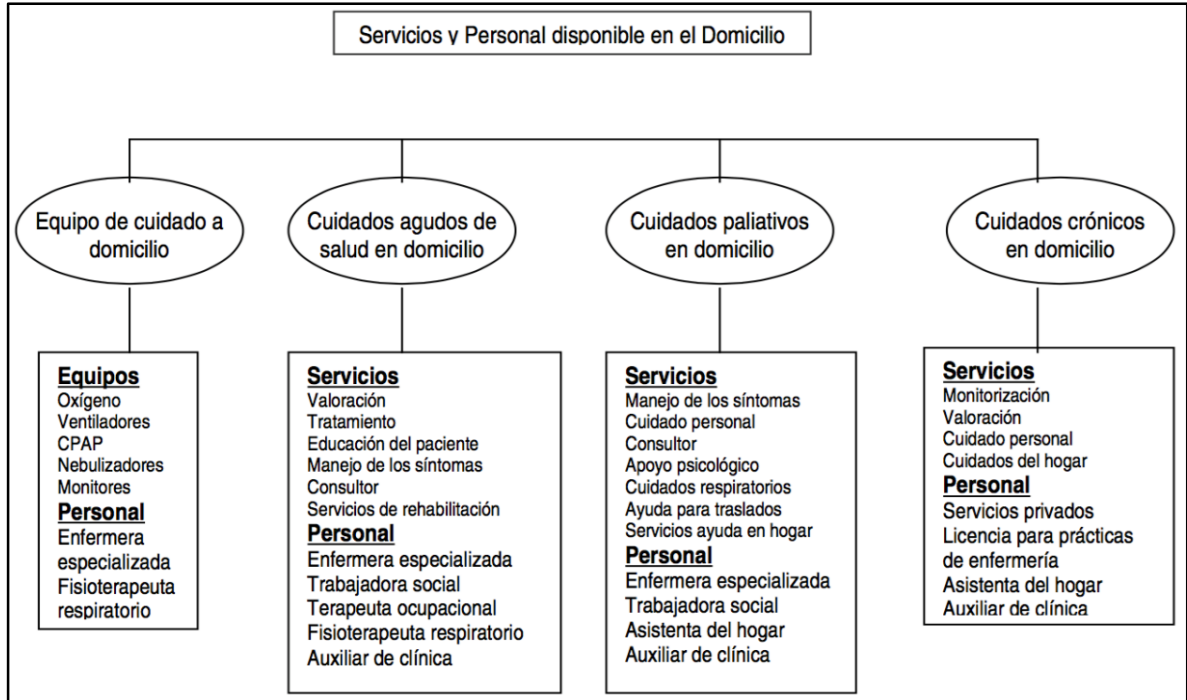
se encargan de hacer visitas al domicilio, hacer informes médicos para las agencias de cuidados domiciliarios y participar en el equipo multidisciplinar.

Los facultativos especialistas (neumólogos o médicos internistas) planifican una estrategia terapéutica y verifican tratamientos concretos (oxigenoterapia o ventilación mecánica).

Existen diversos estudios, como el de Naylor MD et al.<sup>273,274</sup>, que detallan el desarrollo de programas de alta precoz con resultados óptimos en cuanto a reingresos, coste-efectividad, grado de satisfacción del paciente, nivel de depresión y aumento de la independencia del paciente, aunque todavía no son frecuentes en la práctica clínica habitual.

Dentro del modelo americano, podemos distinguir cuatro tipos de asistencia o categorías de los servicios domiciliarios para trastornos respiratorios (figura 10).

**Figura 10. Categorías de los servicios domiciliarios para trastornos respiratorios**



**1.3.2. Modelos europeos.** Estos modelos, la mayoría procedentes de Gran Bretaña, incluyen tanto el tratamiento de patologías médicas como quirúrgicas.

- Hospitalización a domicilio. Son programas de alta hospitalaria precoz. El seguimiento se hace por parte de enfermería, tanto de forma telefónica como presencial en el domicilio si precisa<sup>275-277</sup>.
- Servicios de valoración aguda. Desde el servicio de urgencias hospitalarias se realiza un análisis del paciente (fragilidad, situación social, apoyo familiar) y su patología aguda (datos clínicos, gasométricos y radiológicos). En función de la gravedad de la misma se opta por ingreso hospitalario o por alta a domicilio, con un seguimiento posterior por parte de enfermería<sup>278-280</sup>.
- Servicios de cuidados crónicos. En ellos se incluyen a pacientes EPOC con más de 3 hospitalizaciones al año<sup>281</sup>.

## 1.4 OBJETIVOS

Los programas de HD, a parte de contar con enfermería y personal médico, cuentan, en los casos necesarios (enfermedad en situación terminal), con un apoyo psicológico y medidas de soporte físico para aumentar el bienestar y preparar el fallecimiento en el propio domicilio. Además, y como se muestra en la tabla 20, la HD tiene una serie de objetivos para los pacientes con patologías respiratorias crónicas<sup>6</sup>.

**Tabla 20. Objetivos de la HD para los pacientes con patologías respiratorias crónicas<sup>6</sup>**

ASPECTOS	OBJETIVOS
<b>Científico-técnico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminuir la morbilidad.</li> <li>- Evitar fenómenos de “hospitalismo”.</li> <li>- Incrementar la supervivencia.</li> <li>- Disminuir episodios de confusión mental, desorientación o depresión de los ancianos.</li> </ul>
<b>Psicosocial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumentar la autonomía del paciente.</li> <li>- Aumentar la función y calidad de vida.</li> <li>- Facilitar la comunicación entre el personal de salud y familiares.</li> <li>- Promover actividades de educación sanitaria.</li> <li>- Evitar desplazamientos al hospital (ahorro de tiempo y dinero).</li> <li>- Hacer a la familia participe en la enfermedad.</li> </ul>
<b>Gerencial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducir la estancia hospitalaria y por tanto, los costes.</li> <li>- Prevenir reingresos.</li> <li>- Incrementar la capacidad productiva, eficacia y efectividad del hospital.</li> </ul>

## 1.5 VENTAJAS

La HD ofrece diversas ventajas que vienen reflejadas en la tabla 21<sup>282,283</sup>.

**Tabla 21. Ventajas de la HD<sup>282,283</sup>.**

---

- Reducción de la mortalidad.
- Mayor satisfacción.
- Participación e implicación del paciente y de su familia en los cuidados médicos.
- Mejora en la calidad de vida y confort del enfermo, manteniéndole en su entorno familiar.
- Disminución de las complicaciones hospitalarias.
- Disminución de los casos de dependencia hospitalaria.
- Disminución de las visitas a urgencias y de los ingresos no adecuados.
- Mejora del aprovechamiento de los recursos sanitarios y contención del gasto sanitario.
- Educación para la salud.
- Evitar la marginación social.
- Mayor humanización de la asistencia.
- Disminución del riesgo de iatrogenia.

---

Cuando se analizan estas ventajas, existen resultados contradictorios. En relación con la mortalidad hay pocos datos a cerca de dicha reducción a un año tras iniciar el programa y, por otro lado, algunos estudios encuentran ventajas<sup>284</sup> y otros tienen conclusiones en contra<sup>285-287</sup>. En cuanto a la percepción del programa por parte de pacientes y familiares, también contamos con estudios con resultados opuestos<sup>288,289</sup>.

## 1.6 HOSPITALIZACIÓN DOMICILIARIA EN PATOLOGÍA RESPIRATORIA CRÓNICA

El número de enfermedades crónicas está incrementándose en los últimos años, por el aumento de la esperanza de vida y los avances científicos-tecnológicos, entre otras causas. La EPOC es una de las patologías más frecuentes y con previsión de seguir en aumento, acrecentando el gasto sanitario asociado. Inicialmente, las campañas para disminuir estancias hospitalarias se limitaban a pacientes que precisaban oxigenoterapia o ventilación mecánica en domicilio.

Hoy en día, se están llevando a cabo una serie de proyectos no sólo limitados al control propiamente dicho de los enfermos crónicos. Entre ellos distinguimos la atención domiciliaria en pacientes con EPOC grave y la HD en pacientes con EPOC con exacerbación aguda, que explicamos a continuación.

**1.6.1. Atención domiciliaria en pacientes con EPOC grave.** Su objetivo es disminuir los ingresos hospitalarios y las visitas a urgencias y, por ende, disminuir los costes sanitarios asociados<sup>290,291</sup>. Existen diversos estudios sobre este tipo de intervención:

- **Dranove**<sup>292</sup>. Programa de enfermería (1985). Se observó una reducción del número de visitas hospitalarias y de su duración, sin disminución de los costes.
- **Cockcroft et al.**<sup>293</sup>. Su único resultado positivo fue el aumento del conocimiento de la enfermedad.
- **Cummings et al.**<sup>294</sup>. A los seis meses se obtuvo una disminución de los ingresos hospitalarios y de las demandas en consultas, mejoría de la calidad de vida y buena satisfacción por parte de los pacientes y familiares. Los costes fueron elevados pero compensados por el número de ingresos hospitalarios que se evitaron.
- **Littlejones et al.**<sup>295</sup>. Objetivaron un aumento de las visitas de los pacientes al médico de Atención Primaria y un aumento del consumo farmacológico. No vieron diferencias espirométricas ni en la capacidad de esfuerzo.
- **Haggerly MC et al.**<sup>296</sup>. Realización de una intervención educativa en pacientes con EPOC con múltiples hospitalizaciones. Detectaron una mejoría significativa en la educación de los pacientes y en los costes.
- **Güell R et al.**<sup>297</sup>. Seguimiento durante un año de pacientes con EPOC grave y al menos tres ingresos en el año previo. Se observó una disminución significativa del número de ingresos y una reducción del gasto sanitario.

**1.6.2. HD en pacientes con EPOC con exacerbación aguda.** Las agudizaciones e ingresos hospitalarios que sufren los pacientes con EPOC tienen unas consecuencias sanitarias, sociales y económicas tales que obligan a buscar estrategias para, en la medida de lo posible, disminuir el problema optimizando los recursos<sup>298</sup>. Se pensó que la HD en las AEPOC era una buena alternativa a la hospitalización convencional, pero en determinados casos. Según el método Delphi realizado por la consultora Bernard Krief<sup>299</sup>, el 92% de los neumólogos consultados manifestaron que las unidades de hospitalización a domicilio constituyen la mejor opción asistencial para los pacientes EPOC.

A continuación se exponen algunos trabajos dirigidos a este fin.

- **Gravill et al.**<sup>278</sup>. Realizaron un estudio durante tres años y medio incluyendo a 962 pacientes EPOC con exacerbación aguda, y buscaron averiguar si el tratamiento de ésta era igual de efectivo en domicilio que en el hospital.



Un equipo especializado formado por un médico y una enfermera, decidía qué pacientes debían ingresar y cuáles podían recibir el tratamiento en domicilio (antibióticos, broncodilatadores, corticosteroides y oxigenoterapia si era preciso). Para ello crearon una escala “*score exacerbation*” a partir de datos clínicos, radiológicos y gasométricos. Concluyeron que la HD es una alternativa eficaz frente al ingreso hospitalario en estos pacientes ya que el 15% de los pacientes ingresaron directamente y el 68% realizaron con éxito el tratamiento en domicilio. El 12% de los pacientes precisó reingreso precoz y un paciente falleció en su domicilio. A pesar de la escala de exacerbación, la valoración médica tenía un componente subjetivo.

- **Skwarska et al.**<sup>280</sup> y **Cotton et al.**<sup>300</sup>. Realizaron dos estudios. En el primero confirmaron que si un equipo experto realiza una actuación sobre pacientes con una AEPOC, un porcentaje significativo puede ser remitido a domicilio con seguimiento por una enfermería especializada. En el segundo, vieron que si se realiza un seguimiento domicilio por una enfermera especializada, se reduce la estancia hospitalaria de forma significativa en tres días. En ninguno hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los reingresos y fallecimientos, y sí se confirma que la HD es más rentable económicamente que el ingreso hospitalario.
- **Davies et al.**<sup>285</sup>. El porcentaje de reingresos fue parecido en los dos grupos de estudio y no hubo diferencias estadísticamente significativas en el FEV<sub>1</sub> ni en la mortalidad.
- **Sala et al.**<sup>298</sup>. No hubo diferencias en cuanto a los parámetros de reingreso, la estancia media fue menor en el grupo de HD y se comprobó una disminución de la ocupación de camas hospitalarias con respecto a años anteriores.
- **Hernández C et al.**<sup>287</sup>. Realizaron el estudio CHRONIC. No observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de reingresos ni de fallecimientos en ambos grupos, y hubo más recaídas en los pacientes del grupo control, mayor grado de satisfacción y de la calidad de vida en el grupo de HD, similar manejo de la enfermedad en ambos grupos y menor coste por paciente en el grupo de HD (un 62% del total calculado para el grupo control).
- **Díaz S et al.**<sup>277</sup>. Observaron que el número de recaídas al mes y la asistencia urgente fue mayor en el grupo control. El fracaso terapéutico fue similar en ambos grupos y la estancia media fue, de forma estadísticamente significativa, menor en los pacientes del grupo de HD.

## 2. TELEMEDICINA

### 2.1 DEFINICIÓN

- **OMS:** “El suministro de servicios de atención sanitaria, en los que la distancia constituye un factor crítico, por profesionales que apelan a las tecnologías de la información y la comunicación (TICs) con objeto de intercambiar datos para hacer diagnósticos, preconizar tratamientos y prevenir enfermedades y accidentes, así como para la formación permanente de los profesionales de atención de salud y en actividades de investigación y evaluación, con el fin de mejorar la salud de las personas y de las comunidades en que viven”<sup>301</sup>.
- **American Telemedicine Association (ATA):** “El intercambio de información médica de un lugar a otro, usando las vías de comunicación electrónicas, para la salud y educación del paciente o el proveedor de los servicios sanitarios, y con el objetivo de mejorar la asistencia del paciente”<sup>302</sup>.
- **Organización Médica Colegial:** “La TLM comprende la práctica de la asistencia médica mediante la utilización de comunicaciones interactivas audiovisuales y de datos. Abarca el diagnóstico, la consulta y el tratamiento, así como la educación y la transferencia de datos médicos. Permite el acceso universal a la sanidad, especialmente en las zonas en las que las estructuras médicas no existen o son inadecuadas”<sup>303</sup>.

El desarrollo de la TLM, está estrechamente relacionado con el auge de las TICs. En los años 60, y mediante el trabajo de Bashur<sup>304</sup>, se demostró que los astronautas de la *National Aeronautics and Space Administration* (NASA) podrían ser telemonitorizados desde la tierra, valorándose de forma continua la tensión arterial, frecuencia respiratoria y cardíaca y la temperatura. Hoy en día, la mayor preocupación es demostrar que la TLM es eficiente, coste-efectiva y sostenible<sup>305</sup>.

### 2.2 CARACTERÍSTICAS DE LA TLM

Las características básicas que posee un sistema de TLM son las siguientes<sup>305</sup>:

- Separación geográfica entre sanitario y paciente durante la valoración clínica.
- Empleo de las TICs.
- Poseer un equipo de gestión del sistema.
- Desarrollo de una infraestructura de organización.
- Presencia de protocolos clínicos de actuación.

## 2.3 CLASIFICACIÓN DE LA TLM

La TLM puede clasificarse en función de los tres entornos en los que actúa<sup>306</sup>.

**2.3.1 Procesos asistenciales.** Basado en una actividad asistencial a distancia. Recoge funciones de teleconsulta, telediagnóstico, telemonitorización y teleasistencia<sup>307</sup>. Es el sistema tradicional de TLM y puede ser de dos tipos tal y como se muestra en la tabla 22.

Tabla 22. Tipos de TLM según los procesos asistenciales

	SINCRÓNICA	ASINCRÓNICA
<b>Actuación</b>	En directo	Diferida
<b>Tiempo</b>	Emergencias médicas. Toma de decisiones en el momento.	Respuesta en minutos/horas. Útil en actuaciones no urgentes.
<b>Interacción con el paciente</b>	Necesaria. Consume tiempo. Se puede ampliar información clínica. Sustituye la consulta habitual.	No necesaria.
<b>Aplicación</b>	Cualquier especialidad.	Anatomía patológica, Dermatología, Radiología.
<b>Ventajas</b>	Transmite cualquier dato clínico. Permite actuaciones conjuntas y coordinadas.	Económico. Se usan programas de ordenador de fácil disponibilidad.

**2.3.2 Proceso de gestión de pacientes.** Proceso administrativo que tienen lugar en el entorno sanitario. Entre las gestiones podemos citar la solicitud de cita previa y de pruebas complementarias, intercambio de información médica de los pacientes, acceso a la historia clínica, así como a la actividad clínica del paciente en los diferentes niveles asistenciales, etc.

**2.3.3 Servicio de información y formación para usuarios y profesionales.** Gracias a la TLM, tanto los pacientes como los profesionales de la salud, pueden acceder a la historia clínica haciendo uso de las TICs. Con ello se consiguen beneficios inmediatos.

## 2.4 VENTAJAS DE LA TLM

Brevemente se puede resumir que la TLM produce una reducción en el número de ingresos y visitas a los servicios de urgencias. El coste asociado a éstas facilita el seguimiento remoto del paciente, reduciendo el número de visitas innecesarias al hospital y mejorando la comunicación entre los profesionales sanitarios. Estas ventajas repercuten tanto en el paciente como en su cuidador, en los sanitarios y en la administración.

En función de cada una de las partes implicadas en los programas de TLM, existen diversas ventajas (tabla 23)<sup>307</sup>.

Tabla 23. *Ventajas de la TLM*<sup>307</sup>

PARTE IMPLICADA	VENTAJAS DERIVADAS DE LA TLM
<b>Pacientes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Generar tranquilidad en pacientes y familiares (vigilancia estrecha).</li> <li>- Evitar desplazamientos/visitas hospitalarias innecesarias.</li> <li>- Disminuir tiempos de espera.</li> <li>- Disminuir la realización de exploraciones médicas innecesarias.</li> <li>- Atención continua y especializada.</li> </ul>
<b>Sanitarios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adecuada conexión entre la medicina primaria y la especializada.</li> <li>- Realizar interconsultas con otros profesionales.</li> <li>- Seguimiento de pacientes de varias regiones.</li> <li>- Mejor distribución del tiempo de trabajo.</li> <li>- Favorecer la formación médica continuada.</li> </ul>
<b>Comunidad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mejorar la atención sanitaria en zonas rurales y distanciadas.</li> <li>- Educación sanitaria.</li> <li>- Facilidad para realizar análisis estadísticos y científicos.</li> <li>- Descentralización de la asistencia sanitaria..</li> <li>- Aliciente para la Medicina Preventiva (transmisión de enseñanzas a la población de alto riesgo).</li> </ul>
<b>Institución hospitalaria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mejorar el traslado a las visitas hospitalarias.</li> <li>- Mayor productividad.</li> <li>- Mayor cobertura médica.</li> <li>- Emplear la información obtenida para realizar cuestiones científicas, administrativas y de investigación.</li> </ul>

## 2.5 DESVENTAJAS DE LA TLM

Las principales desventajas asociadas a la TLM se resumen en la tabla 24<sup>307</sup>.

Tabla 24. *Desventajas de la TLM*<sup>307</sup>

DESVENTAJAS GENERALES DE LA TLM
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acceso de los pacientes a las TICs empleadas (teléfono, e-mail, internet...).</li> <li>- Capacidad del paciente para entender el proceso y realización de mediciones adecuadas (ancianos, limitaciones funcionales, deterioro cognitivo)<sup>308</sup>.</li> <li>- Posible resistencia de los sanitarios de emplear nuevas tecnologías, no conocidas o manejadas al principio.</li> <li>- Pérdida de confidencialidad de los datos (se deberían buscar pautas para asegurar la protección de datos<sup>309</sup>).</li> <li>- Rentabilidad económica inicial.</li> </ul>
Análisis de Rabanes et al. <sup>310</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menor exactitud en el envío de datos, en caso de mala elección de las TICs.</li> <li>- Aumento de la demanda asistencial a los especialistas, pudiéndose llegar a no poder satisfacer el elevado volumen asistencial de pacientes.</li> <li>- La implementación de los programas de TLM dependen de una adecuada infraestructura de telecomunicaciones.</li> </ul>

TICs: tecnología de la información y comunicación; TLM: telemedicina

Una de las limitaciones objetivadas por los pacientes incluidos en programas de TLM hace referencia a la intranquilidad por la privacidad de los datos obtenidos y otra a la dificultad para emplear determinados dispositivos<sup>311</sup>. El estudio Valcrónic<sup>312</sup> manifiesta cómo las razones por las que los pacientes no participaron fueron los reparos sobre el uso de terminales y las dificultades del propio programa. Además, la intranquilidad de los pacientes sobre cómo hacer las mediciones (por si hubiera errores), o las dudas de los cuidadores sobre el programa, son motivos de frecuentes de abandono de estudios.

## 2.6 ELEMENTOS DE UN PROGRAMA DE TLM

Los sistemas de TLM se basan en TICs y, por consiguiente, en los recursos que se puedan utilizar. Describimos algunos de los elementos de estos programas.

- **Teléfono.** Se ha observado que el seguimiento telefónico de pacientes crónicos es eficaz en la TLM. **Wennberg**<sup>313</sup> demostró que la intervención telefónica reducía los ingresos y los costes médicos. **Young y cols**<sup>314</sup> publicaron un sistema de monitorización telefónica de pacientes con EPOC,

centrándose en el manejo de los síntomas por parte del paciente, adherencia terapéutica y respuesta precoz al empeoramiento clínico del mismo.

- **Web y correo electrónico.** Permite la comunicación entre el paciente y el sanitario, solucionar dudas de los cuidadores, analizar el estilo de vida de los pacientes, etc.
- **Videoconferencia.** Tiene como principal problema la calidad de la imagen obtenida. Existen diversos estudios en los que se empleó la videoconferencia, como el realizado por **Johnston y cols**<sup>315</sup> en el que se demostró una reducción de las visitas domiciliarias (17%) y de los costes (27%).

## 2.7 APLICACIONES DE LA TLM EN NEUMOLOGÍA

La mayor parte de los estudios de TLM en neumología<sup>31</sup>, se ha realizado en pacientes con EPOC, aunque también hay otras patologías incluidas (asma, trasplante pulmonar). Dentro de los pacientes con patologías respiratorias, aquellos que tienen EPOC, y sobre todo aquellos considerados graves y con muchas exacerbaciones, tienen una mejor adaptación a los dispositivos de la TLM<sup>316</sup>. Los resultados obtenidos son muy satisfactorios a nivel clínico<sup>317</sup> (disminución de ingresos y visitas a urgencias, programas de telehospitalización, etc.) y a nivel logístico (teleconsultas en programas de deshabituación tabáquica, seguimiento de la adherencia al tratamiento de la tuberculosis, la telepolisomnografía<sup>318</sup> o la teleespirometría<sup>313</sup>). La principal experiencia se tiene en los programas de seguimiento domiciliario<sup>314</sup>.

La implantación de la TLM está siendo ardua, entre otros motivos por la falta de estudios coste-económicos o de normativas para realizar un control de la información generada. Sin embargo, la TLM es muy aceptada por los pacientes ya que consideran esta intervención como beneficiosa para su salud y es un recurso, en general, bien valorado por los profesionales sanitarios del área de la medicina respiratoria. No obstante y a pesar de los buenos resultados, son necesario más estudios con una metodología y unos protocolos concretos, y con una información óptima<sup>319-321</sup>.

**2.7.1 Telemonitorización.** Consiste en el uso de las TICs para la evaluación, control, modificación de tratamiento y seguimiento de los pacientes. Ha permitido, con el registro de diferentes parámetros desde el domicilio del paciente (tales como constantes vitales, pulsioximetría, espirometría, teleauscultación, telepodómetro, etc.), detectar precozmente el empeoramiento clínico de los pacientes respiratorios y, en consecuencia, evitar ingresos hospitalarios<sup>311</sup>.

Una de las barreras esenciales en los estudios de telemonitorización es la variabilidad de TICs empleadas y, por otro lado, el hecho de que pocos trabajos hayan incluido pacientes con menor FEV<sub>1</sub>, oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD), existencia de comorbilidades o limitaciones en las actividades de la vida diaria<sup>321</sup>.

Existen diversos estudios sobre la telemonitorización en la EPOC:

- **Franquet y cols**<sup>316,322</sup> realizaron una revisión concluyendo que la saturación de oxígeno, seguida por el pick-flow, la espirometría y la temperatura axilar, fue el principal parámetro de monitorización.
- **Vitacca et al.**<sup>323</sup>, crearon un programa de TLM basado en la monitorización de pulsioximetría. Vieron que los pacientes del grupo de seguimiento mediante TLM comparado con los pacientes con asistencia convencional (AC), tuvieron un mayor tiempo “libre de enfermedad” (según la curva de Kaplan-Meier).
- **Estudio PROMETE**<sup>321,324</sup>. Se incluyeron pacientes con EPOC en los que se monitorizó diariamente la saturación de oxígeno, pick-flow, tensión arterial y frecuencia cardíaca. Se vio que éstos tuvieron menos AEPOC, menos visitas a urgencias y menos ingresos hospitalarios (además estos ingresos eran menos graves y ninguno de los pacientes seguidos por telemonitorización precisó VMNI, siendo necesaria en el grupo de AC).

Como se ha comentado anteriormente, pocos son los estudios en los que se incluyen a pacientes EPOC con obstrucción grave. Destacamos el de **Vitacca y cols**<sup>323</sup>, quienes incluyeron a pacientes con FEV<sub>1</sub> medio del 40%, y el de **De Toledo**<sup>325</sup>, que lo hicieron con pacientes con FEV<sub>1</sub> medio del 42%. Ambos declararon que en el grupo de seguimiento mediante TLM hubo una disminución del número de ingresos y de reingresos.

En una revisión de la Cochrane<sup>326</sup> centrada en el número de agudizaciones de los pacientes, la calidad de vida y la mortalidad, se determinó que la TLM disminuyó el número de AEPOC que precisaron valoración en urgencias y el número de ingresos, produjo una mejora de la calidad de vida de los pacientes ponderada mediante el cuestionario Sant George, y no se objetivaron diferencias en cuanto a la mortalidad (**Vitacca y cols**<sup>323</sup> vieron que había diferencias en cuanto a la mortalidad, pero no estadísticamente significativas).

En cuanto a los costes económicos, sólo un 33% de los estudios lo analizaron. La mayoría de ellos vieron que los programas de TLM suponen un ahorro económico<sup>327</sup>.

Uno de los retos futuros se basa en la creación de equipos multidisciplinares formados por una “enfermera gestora del caso” que tenga contacto con el enfermo<sup>328</sup>.

Además de éste, otros objetivos serán:

- Elaborar programas estables con un número de pacientes importante.
- Realizar una adecuada selección de los pacientes y analizar qué intervención puede realizarse en función de las características de los pacientes<sup>329</sup>.
- Combinar la TLM con la AC.
- Crear estudios de viabilidad económica.
- Valorar el impacto de estos programas de TLM en los cuidadores principales.
- Gestionar de forma adecuada la información obtenida.

**2.7.2 Telespirometría.** Consiste en la realización de espirometrías a distancia, de forma remota, con asistencia de un técnico. *Masa y cols*<sup>330</sup> validaron este proyecto y demostraron que la realización de una espirometría en un centro de salud con asistencia remota de un técnico era una alternativa buena a la espirometría convencional.

**2.7.3 Rehabilitación.** En diversos estudios, se ha podido ver cómo la televigilancia (TLM) es capaz de hacer que los pacientes lleven diariamente una actividad física óptima. *Rühle et al.*<sup>331</sup> realizaron un trabajo con pacientes EPOC con edad media de 70 años, una obstrucción al flujo aéreo moderada-grave (FEV<sub>1</sub> 48,6%) y monitorizaron su entrenamiento. Concluyeron que la vigilancia mediante TLM hizo que los pacientes realizaran todos los días un ejercicio físico de 20 minutos.



## **CAPÍTULO 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **1- HIPÓTESIS**

Según lo comentado en la introducción, y dada la carga socioeconómica y el impacto pronóstico de los ingresos hospitalarios por exacerbación de EPOC, son necesarios modelos de actuación domiciliaria con el objetivo principal de evitar ingresos y disminuir la mortalidad por dicha enfermedad. Existe una gran diversidad de modelos empleados, con diferentes resultados en los estudios que han sido comentados previamente, de tal forma que consideramos necesarios nuevos modelos, gracias a los cuales se puedan alcanzar los objetivos anteriores.

En relación con esto, en el Servicio de Neumología del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, se ha creado la Unidad de Cuidados Crónicos Respiratorios Ambulatorios (UCCRA) con asistencia domiciliaria (AD) tras el ingreso hospitalario por una AEPOC, y entre cuyos objetivos principales están disminuir el porcentaje de reingresos y aumentar la supervivencia, y que describiremos más adelante.

Por tanto nuestras hipótesis conceptual, operativa y estadística serían las siguientes:

### **1.1 Hipótesis conceptual**

La AD, tras el alta de aquellos pacientes con EPOC fenotipo agudizador o considerados como frágiles y que han precisado un ingreso hospitalario por una exacerbación, disminuye los reingresos por esta patología, además de aumentar la supervivencia.

### **1.2 Hipótesis operativa**

Durante un año se mide el porcentaje de reingresos a los 30 y 90 días y la supervivencia a los 365 días de pacientes con EPOC fenotipo agudizador o frágiles que han precisado un ingreso hospitalario por una agudización, y que han sido incluidos en un programa de AD. Los resultados se comparan con el análisis de pacientes con EPOC fenotipo agudizador o frágiles que han precisado un ingreso hospitalario por agudización de su enfermedad, y en los que se realiza un seguimiento convencional (no domiciliario). Si al realizar el estudio comprobamos que el porcentaje de reingresos es menor y la supervivencia es mayor en el grupo de pacientes que reciben AD se consideraría que la hipótesis operativa es cierta, y por tanto la hipótesis conceptual también lo sería.

### 1.3 Hipótesis estadística

- *Hipótesis nula*: La AD aumenta los reingresos y disminuye la supervivencia en pacientes con EPOC fenotipo agudizador o frágiles tras un ingreso hospitalario por una agudización.
- *Hipótesis alternativa*: La AD disminuye los reingresos y aumenta la supervivencia en pacientes con EPOC fenotipo agudizador o frágiles tras un ingreso hospitalario por una agudización.

## 2- OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Disminuir los reingresos hospitalarios a los 30 y a los 90 días tras un ingreso por AEPOC, mediante el modelo de asistencia en domicilio UCCRA, en pacientes con EPOC agudizador o aquellos considerados como frágiles.

### 2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

En dichos pacientes con EPOC agudizador o frágiles, y con el modelo de asistencia en domicilio UCCRA, los objetivos secundarios tras una hospitalización por exacerbación de EPOC son:

- Aumentar la supervivencia a los 365 días.
- Reducir la estancia media de los pacientes hospitalizados con el diagnóstico de AEPOC.
- Disminuir los valores de diversos marcadores de inflamación en dichos pacientes, tanto al ingreso como al alta, y analizar su relación con los reingresos.
- Realizar un subanálisis basándonos en las clasificaciones de gravedad de la EPOC según GOLD y GesEPOC.
- Analizar el tratamiento recibido en fase estable y durante la exacerbación.
- Validar nuestra escala de riesgo de reingreso (ERR) como predictor de reingresos en pacientes que precisan un ingreso hospitalario por AEPOC.

## **CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODO**

## 1- DISEÑO DEL ESTUDIO

Estamos ante un estudio observacional con recogida de datos de manera prospectiva y análisis retrospectivo. En él se incluyen a los pacientes con diagnóstico de EPOC ingresados en el Servicio de Neumología del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz por una exacerbación de EPOC, entre el 1 de noviembre de 2013 y el 31 de octubre de 2014 (AC o no domiciliaria), y entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2015 (AD). No se han recogido los datos entre el 1 de noviembre y el 31 de diciembre de 2014 al ser un periodo de transición entre la AC y la AD. El reclutamiento de los pacientes fue consecutivo.

## 2- POBLACIÓN A ESTUDIO

El Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz está situado en el distrito madrileño de Moncloa-Aravaca (distrito 9), y pertenece al área sanitaria 11<sup>332</sup>. Otorga cobertura sanitaria a un grupo de 434.700 personas.

En el año 2013, en el Servicio de Neumología de dicho hospital se atendieron 16.020 consultas, se realizaron 17.600 pruebas diagnósticas, se dio asistencia a 1.566 ingresos hospitalarios y se dieron 1.606 altas hospitalarias, de las cuales 404 tuvieron el diagnóstico de AEPOC.

## 3- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN EN EL ESTUDIO

En el estudio se han incluido sujetos que precisaron un ingreso hospitalario por exacerbación de EPOC, y a los cuales se les había diagnosticado esta patología previamente mediante una espirometría forzada. En ella debíamos objetivar una disminución del flujo espiratorio<sup>79,91</sup>, medido a través del FEV<sub>1</sub> y el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC. Se consideró obstrucción al flujo aéreo cuando el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC post-broncodilatador era menor de 0,7.

Por el contrario, se excluyeron a los casos hospitalizados sin diagnóstico de exacerbación de EPOC y aquellos que, a pesar de tener diagnóstico de EPOC, tenían un cociente FEV<sub>1</sub>/FVC postbroncodilatador  $\geq 0,70$ , o no contaban con la realización de una espirometría previa.

## 4- MÉTODO

Los pacientes que se incluyeron en el estudio fueron los que precisaron un ingreso hospitalario en nuestro centro por agudización de su patología respiratoria entre el 1 de Noviembre de 2013 y el 31 de diciembre de 2014 (AC o seguimiento no domiciliario) y entre el 1 de Enero de 2015 y el 31 de Diciembre de 2015 (AD).

A partir del 1 de enero de 2015 se proporcionó asistencia en domicilio mediante nuestra UCCRA a los enfermos que, tras un ingreso por AEPOC, presentaban los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

### 4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN LA UCCRA

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 40 años y con una puntuación en nuestra escala de riesgo de reingreso (ERR) mayor de 7, o que hubieran tenido 2 o más hospitalizaciones por AEPOC en el último año, o que fueran considerados como frágiles. Todos los sujetos tenían recogidos en su historia clínica las variables de la ERR, es decir, la edad, el número de exacerbaciones (hospitalarias y no hospitalarias) en los últimos 12 meses, el FEV<sub>1</sub>, el perfil o no de bronquitis crónica y de colonización bacteriana, el índice de Karnofsky y la comorbilidad cardiovascular (tabla 25).

**Tabla 25. Escala de Riesgo de Reingreso (ERR)**

<b>Puntuación</b> <b>Variables</b>	<b>0</b>	<b>0,5</b>	<b>1</b>	<b>1,5</b>	<b>2</b>	<b>2,5</b>	<b>3</b>
<b>Edad</b>	<50	50-65	>65	>75			
<b>Exacerbaciones no hospitalarias en los últimos 12 meses</b>	0		1			≥2	
<b>Hospitalizaciones últimos 12 meses</b>	0						≥1
<b>FEV<sub>1</sub></b>	>60%	50-59%	49-49%	30-39%	<30%		
<b>Perfil de bronquitis crónica</b>	No		Sí				
<b>Colonización bacteriana</b>	No		Sí				
<b>Índice de Karnofsky</b>	70-100		50-69		<50		
<b>Comorbilidad cardiovascular</b>	No				Sí		

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Una “agudización de EPOC” se definió como un episodio agudo de inestabilidad clínica que acontece en el curso natural de la enfermedad y se caracteriza por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios que va más allá de la variabilidad diaria<sup>3</sup> y que obliga a un cambio de tratamiento.

Por otro lado definimos al “paciente frágil” como aquél que tiene una mayor necesidad y riesgo de utilizar recursos sociales y sanitarios, institucionalización, deterioro de la calidad de vida y muerte<sup>333</sup>.

#### **4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE LA UCCRA**

- Pacientes que, a criterio del investigador, no cumplían alguna de los criterios de inclusión anteriormente mencionados.
- Pacientes que rechacen entrar en el programa de AD.
- Pacientes que dispongan de asistencia médica en una residencia o centro sociosanitario, o que se encuentren en situación social que impida la AD.
- Pacientes que no pertenezcan al área asistencial de nuestro hospital.

Una vez que un sujeto con EPOC precisa un ingreso hospitalario por una agudización, el neumólogo de hospitalización es el encargado de valorarle e identificar a aquellos pacientes frágiles, agudizadores frecuentes o con alto riesgo de reingreso (medido mediante la escala ERR) y que se beneficiarían de la AD. Posteriormente, se lo comunica a la enfermera de la asistencia al domicilio. Tras la aceptación para ser incluido en la UCCRA, la enfermera de la asistencia al domicilio realiza entrevista con el paciente, familiares y/o cuidadores y les proporciona información sobre las atenciones a realizar en la UCCRA. La primera visita al enfermo en su domicilio, se hará a las 24 horas del alta y las sucesivas durante los 30 días posteriores al alta hospitalaria y tantas veces como sean necesarias según la evolución del paciente.

Durante las visitas a domicilio, la enfermera se encarga de diversas tareas, como son: obtener datos del entorno del paciente y la existencia de familiares o cuidadores, recoger las variables temporales (tensión arterial, saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca y respiratoria), realizar una conciliación del tratamiento farmacológico (conocimiento de los fármacos, su posología y su utilidad) y evaluar la existencia de posibles efectos secundarios de los mismos, reevaluar la técnica inhalatoria valorando posibles cambios de dispositivo, y revisar el tratamiento no farmacológico (abandono tabáquico, oxigenoterapia, ventilación mecánica, CPAP y fisioterapia respiratoria).

En todo momento, la enfermera está en contacto con el neumólogo de hospitalización para informar de la situación médica del paciente decidiendo conjuntamente que actitud tomar en función de la evolución.

La valoración de los enfermos se realizaba de 08:00 a 20:00 horas de lunes a viernes y con una periodicidad de 2-3 días o menor según la evolución del paciente. En horario de tarde (de 14:00 a 21:00 horas), otra enfermera se encontraba en el Hospital de Día y encargándose, junto con el neumólogo de apoyo, de proporcionar asistencia médica a aquellos pacientes que precisaran valoración por empeoramiento clínico o ausencia de la mejoría esperada, con realización de pruebas diagnósticas y ajustes en el tratamiento.

## 5- VARIABLES DE MEDICIÓN

Tras la selección de los pacientes con diagnóstico al alta del ingreso hospitalario por exacerbación de EPOC, se midieron las siguientes variables en cada uno de ellos:

- Edad y sexo.
- Parámetros de función pulmonar medidos mediante una espirometría de acuerdo con la normativa ATS/ERS<sup>2</sup>. Se recogerán los valores del FEV<sub>1</sub>, del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC y el porcentaje de la broncodilatación en la misma.
- Número de agudizaciones en el último año, tanto las que han precisado manejo ambulatorio como las que han requerido hospitalización.
- Estancia media de los pacientes dados de alta con el diagnóstico de AEPOC.
- Número de reingresos por AEPOC a los 30 y 90 días. Al hablar de reingreso, nos referimos al proceso en el que un sujeto vuelve a tener una hospitalización por agudización de EPOC, desde el Servicio de Urgencias o el Hospital del Día.
- Clasificación de la gravedad de la EPOC en fase estable y agudizada mediante las escalas GOLD<sup>3</sup> (figura 3), GesEPOC<sup>4</sup> (figura 5), BODEx<sup>107</sup> (tabla 4), BAP-65<sup>237</sup> (tabla 14) y DeCOPD<sup>238</sup> (figura 8).
- Medición de los valores en sangre de leucocitos, hemoglobina, plaquetas, eosinófilos, urea, PCR y PaCO<sub>2</sub>. Estas mediciones, se realizarán en el laboratorio central del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, al ingreso y al alta.



- Análisis de la supervivencia a los 365 días y las causas de mortalidad.
  - Comorbilidades recogidas mediante la escala de Charlson<sup>112</sup> (tabla 5), con análisis independiente de las comorbilidades cardiovasculares.
  - Índice de Karnofsky<sup>334</sup>. Se estable la puntuación según la situación clínico-funcional del paciente:
    - 100: Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad.
    - 90: Actividad normal, pero con signos y síntomas leves de enfermedad.
    - 80: Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad.
    - 70: Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo.
    - 60: Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo.
    - 50: Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día.
    - 40: Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día.
    - 30: Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo.
    - 20: Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo.
    - 10: Moribundo.
    - 0: Fallecido.
  - Perfil clínico de bronquitis crónica, purulencia en el esputo y colonización bacteriana, cuya determinación se hará en el laboratorio de Microbiología del centro.
- Según las normativas de la SEPAR<sup>335</sup>, se considera colonización bronquial a la presencia de una población bacteriana que no induce una respuesta inflamatoria con repercusión clínica, a excepción de expectoración mucosa, y que puede ser inicial, intermitente o crónica.
- En nuestro estudio, se consideró que los pacientes con colonización bronquial eran aquellos en los que se tenía evidencia del aislamiento de alguna bacteria sin hacer diferenciación entre colonización inicial, intermitente o crónica.

- Estado del tabaquismo (activo, exfumador o nunca fumador) y determinación del IPA.
- Recogida del tratamiento habitual previo al ingreso: broncodilatador, corticoideo, teofilina y roflumilast. Además se realizarán agrupaciones según los pacientes reciban tratamiento con doble broncodilatación combinado (un broncodilator y un corticoide inhalado) o triple terapia (dos broncodiladores y un corticoide inhalado).
- Recogida del tratamiento durante el ingreso hospitalario: corticoideo, antibiótico o ambos.
- Uso de oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD), así como el empleo de VMNI mediante BIPAP en domicilio o durante el ingreso.

## **6- ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Tras la descripción estadística mediante medias o frecuencias y sus correspondientes medidas de dispersión según sea la variable, se compararán las variables cualitativas y cuantitativas con la medida correspondiente según el análisis uni o multivariante (t-student, ANOVA, chi cuadrado, etc., según el caso).

Para estudiar qué variables de la ERR son las que mejor predicen el reingreso, analizamos en primer lugar cada variable por separado mediante modelos de regresión logística teniendo en cuenta el área bajo la curva (ROC), que nos indica la capacidad predictiva de la escala. Para que la capacidad predictiva sea aceptable este área debe ser superior a 0.7, y hablaremos de una capacidad predictiva buena a partir de un área de 0.8. En cuanto a la supervivencia, ésta se medirá a los 365 días mediante el estimador de Kaplan-Meier.

Para dichos análisis se utilizó el programa estadístico SPSS 14.0.

## **7- CRITERIOS ÉTICOS**

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz el 15 de marzo de 2016 (acta nº 05/2016). Los derechos de los pacientes han estado protegidos en todo momento por la Declaración de Helsinki (versión octubre de 2013) y de acuerdo con las Normas de Buena Práctica Clínica.

## **CAPÍTULO 4. RESULTADOS**

## 1- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN TOTAL DEL ESTUDIO

En el estudio se incluyeron un total de 491 casos, la mayoría de ellos varones y con una edad media de 72,4 años. Los pacientes tenían un diagnóstico espirométrico de EPOC, principalmente grave, con predominio de sujetos enfisematosos, exfumadores en más de la mitad y con un IPA medio de 63,8 paquetes-año. Si atendemos a la clasificación de la EPOC, más de la mitad de ellos eran clasificados como GOLD D y según GesEPOC predominaba el fenotipo no agudizador. Además, en su mayoría presentaban una disnea calculada por la escala de la mMRC de 2, con un índice de Karfnosky de 78,7 y un BODEx de 4,14. Las comorbilidades cardiovasculares estaban presentes en algo más de la mitad de los pacientes, calculándose un índice de Charlson medio de 5,81 (tablas 26 y 27).

El número de exacerbaciones en el año previo al ingreso en la población total fue de 2,16 (la media de hospitalizaciones anuales fue de 1,70 con una estancia hospitalaria de 7,14 días). La mayoría de los enfermos tuvieron una agudización moderada según las clasificaciones BAP-65 y DeCOPD (tabla 26).

**Tabla 26: Principales características de la población objeto de estudio. Variables cuantitativas**

VARIABLE	n	MEDIA	DS
Edad (años)	491	72,4	10,1
FEV <sub>1</sub> (%)	491	48,6	17,2
Test broncodilatador (%)	393	11,3	11,7
IPA (paquetes-año)	424	63,8	33,6
Exacerbaciones totales	491	2,16	2,61
Hospitalizaciones	491	1,70	2,14
No hospitalarias	491	0,46	1,18
Días de estancia	491	7,14	5,24
BODEx	480	4,14	2,24
Comorbilidades (Charlson)	489	5,81	2,12
Índice de Karfnosky	491	78,7	15,4
DeCOPD	484	2,47	2,20
BAP-65	487	2,39	0,88

Descripción de las variables mediante media y desviación estándar. n: población a estudio; DS: desviación estándar; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IPA: índice paquetes-año.

Si analizamos el número de comorbilidades cardiovasculares, el 58,7% tenía una o más. Desde el punto de vista microbiológico destaca que el 56,6% de los pacientes tuvieron purulencia en el esputo, confirmándose colonización bacteriana en sólo el 9% del total (tablas 26 y 27).

**Tabla 27: Principales características de la población objeto de estudio. Variables cualitativas**

<b>VARIABLE</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Hombre	360	73,3
Mujer	131	26,7
<b>mMRC</b>		
0	22	4,5
1	100	20,7
2	136	28,1
3	115	23,8
4	111	22,9
<b>GOLD</b>		
A	72	14,8
B	76	15,7
C	78	16,1
D	259	53,4
<b>GesEPOC</b>		
No agudizador	200	41,1
Asma-EPOC	6	1,2
Ag. enfisema	167	34,3
Ag. bronquitis crónica	114	23,4
<b>Perfil bronquitis crónica</b>	140	28,5
<b>Tabaquismo</b>		
Nunca	11	2,3
Activo	167	34,4
Exfumador	308	63,4
<b>Comorbilidades CV</b>	288	58,7
<b>Colonización bacteriana</b>	44	9,0
<b>Esputo purulento</b>	277	56,6

Descripción de las variables mediante porcentajes. n: número de casos; mMRC: *escala modificada de la Medical Research Council*; Ag: agudizador; CV: cardiovasculares.

En los controles analíticos al ingreso (tabla 28), destacaba la presencia de una ligera leucocitosis, sin eosinofilia ni trombocitosis, y unos niveles de hemoglobina normales. La PCR se encontraba elevada, presentando un descenso posterior pero sin llegar a normalizarse al alta. En la gasometría arterial al ingreso se objetivó una hipercapnia leve que se corrigió al alta.

**Tabla 28. Principales variables analíticas de la población total objeto de estudio**

<b>VARIABLE</b>	<b>n</b>	<b>MEDIA</b>	<b>DS</b>
Leucocitos ingreso (μl)	488	11.975	10.367
Leucocitos alta (μl)	479	10.177	5.502
Eosinófilos ingreso (%)	487	1,07	1,56
Eosinófilos alta (%)	479	0,68	1,31
Plaquetas ingreso (μl)	486	261.925	112.362
Plaquetas alta (μl)	479	265.625	103.782
Hemoglobina ingreso (g/dl)	488	13,60	2,10
Hemoglobina alta (g/dl)	479	13,00	2,00
Urea ingreso (mg/dl)	452	43,70	25,20
Urea alta (mg/dl)	478	56,70	29,40
PCR ingreso (mg/dl)	488	8,28	9,92
PCR alta (mg/dl)	447	2,38	6,27
PaCO <sub>2</sub> ingreso (mmHg)	443	47,50	15,50
PaCO <sub>2</sub> alta (mmHg)	366	44,70	8,40

Descripción de las variables mediante media y desviación estándar n: población a estudio; DS: desviación estándar; PCR: proteína C reactiva; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono.

En su mayoría los sujetos del estudio eran cumplidores del tratamiento. El 57,9% de ellos tenían indicada OCD y el 13,9% tuvieron soporte ventilatorio de tipo BIPAP. Antes del ingreso, el tratamiento broncodilatador de rescate (SAMA o SABA) era el empleado en aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes, al igual que el tratamiento con triple terapia (broncodilatación doble más ICs). La broncodilatación única y la doble eran el tratamiento habitual en el 9,2 y 13,6% de la población, respectivamente. El uso de teofilina y roflumilast no era frecuente. Atendiendo al tratamiento durante el ingreso, la terapia combinada de antibiótico y esteroides sistémicos era la pauta habitual en el 92,8% de los pacientes hospitalizados. Todo ello está recogido en la tabla 29.

**Tabla 29: Tratamiento en la población total objeto de estudio**

VARIABLE	n	%
Incumplimiento terapéutico	41	8,4
BIPAP	68	13,9
Oxigenoterapia	283	57,9
Tratamiento previo al ingreso		
SABA o SAMA	360	73,6
Broncodilatación única	45	9,2
Broncodilatación doble	67	13,6
Triple terapia	365	74,5
Teofilina	96	19,6
Roflumilast	30	6,1
Tratamiento durante el ingreso		
Antibiótico	484	99,0
Corticoide sistémico	458	93,7
Antibiótico + corticoide	454	92,8

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. n: número de casos; BIPAP: presión positiva de la vía aérea a dos niveles; Agonista beta-2 de acción corta; SAMA: Antimuscarínicos de acción corta.

Si analizamos los reingresos de la población total, un 23,5% lo hizo en los primeros 30 días tras el alta, aumentando al 37,4% a los 90 días. La supervivencia de los pacientes a los 365 días tras el alta hospitalaria fue de un 84,3%, siendo la principal causa de fallecimiento la patología respiratoria (tabla 30).

**Tabla 30. Reingresos y supervivencia de la población total objeto de estudio**

VARIABLE	n	%
Reingreso (30 días)	115	23,5
Reingreso (90 días)	183	37,4
Supervivencia	414	84,3
Causa éxitus		
Desconocida	9	11,7
Respiratoria	42	54,5
Cardíaca	9	11,7
Neoplásica	9	11,7
Neurológica	3	3,9
Otras	5	6,5

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. n: número de casos.

## 2- ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO DE LAS POBLACIONES OBJETO DE ESTUDIO

Se realizó un análisis descriptivo y comparativo de las dos poblaciones a estudio. Por un lado, la población incluida entre el 1 de noviembre de 2013 y el 31 de octubre de 2014 (1 año), que recibió AC o asistencia no domiciliaria y estaba formada por 204 pacientes y, por otro lado la población incluida en 2015 (1 año), que contaba con 287 pacientes y de los cuales 129 recibieron AD mediante la UCCRA.

En las tablas 31 y 32, que se muestran a continuación, se recogen las variables recogidas. Los sujetos de ambos grupos tenían una edad media similar y la mayoría eran varones. Desde el punto de vista funcional se trataba de pacientes diagnosticados de EPOC grave con un test broncodilatador cercano al 12%. En su mayoría y en los dos grupos, los casos incluidos eran exfumadores con un IPA más elevado en el grupo de AC ( $p\ 0,003$ ).

Haciendo un análisis de la clasificación de la EPOC, vemos que la mayoría de los casos en ambos grupos estaban clasificados como GOLD D mientras que según la clasificación GesEPOC, en el grupo de seguimiento convencional predominaba el fenotipo no agudizador y en el de asistencia en domicilio el más frecuente era el agudizador tipo enfisema. Cabe destacar el bajo número de enfermos con diagnóstico de asma-EPOC en ambos grupos (tabla 32).

Los enfermos presentaban una disnea calculada mediante la mMRC de 3 en el caso del grupo de AC y de 2 en el grupo de AD. El índice de Charlson estaba alrededor de 5,8 (algo mayor en el grupo de AC) al contrario que el índice de Karnofsky, con un valor inferior en el grupo de pacientes de AC. La existencia de una o más comorbilidades cardiovasculares fue similar en ambos grupos y en torno al 60%.

Por otro lado, en la tabla 31 observamos que no hubo diferencias entre las dos poblaciones en cuanto al número de exacerbaciones totales (ni en las hospitalarias) pero sí fueron menores las agudizaciones no hospitalarias en el grupo de AC, al igual que la estancia media que fue menor en el grupo de AC (6,61;  $p\ 0,045$ ).

Tanto el BODEx como la gravedad de la AEPOC medida por DeCOPD y BAP-65 eran similares en ambos grupos (tabla 31).



En la tabla 32, observamos que el 56% de los pacientes de ambos grupos, presentaban purulencia en el esputo. Sin embargo, sólo hubo confirmación de colonización bacteriana en el 16,2% de los sujetos del grupo de AC y en el 3,8% de los del grupo de AD ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 31: Comparativa de las principales variables cuantitativas entre el grupo de AC y el de AD**

VARIABLE	AC	AD	"p"
Edad	73,1 $\pm$ 9,7	71,9 $\pm$ 10,3	0,178
FEV <sub>1</sub> (%)	49,2 $\pm$ 17,6	48,1 $\pm$ 17,0	0,489
Test broncodilatador (%)	10,6 $\pm$ 10,8	11,7 $\pm$ 12,3	0,353
IPA (paquetes-año)	60,0 (45,0)	53,0 (39,3)	0,003
Nº exacerbaciones totales	1,00 (3,00)	1,00 (3,00)	0,158
Hospitalarias	1,00 (3,00)	1,00 (2,00)	0,456
No hospitalarias	0,00 (0,00)	0,00 (1,00)	0,045
Días de estancia	6,61 $\pm$ 4,12	7,52 $\pm$ 5,88	0,045
BODEx	4,04 $\pm$ 2,51	4,20 $\pm$ 2,03	0,459
Comorbilidades (Charlson)	5,84 $\pm$ 2,12	5,79 $\pm$ 2,12	0,772
Índice de Karfnosky	76,0 $\pm$ 15,8	80,7 $\pm$ 14,9	0,001
DeCOPD	2,00 (2,00)	2,00 (2,00)	0,056
BAP-65	2,42 $\pm$ 0,90	2,38 $\pm$ 0,87	0,575

Descripción de las variables mediante media  $\pm$  desviación estándar o mediante mediana y rango intercuartil entre paréntesis. AC: asistencia convencional; AD: asistencia domiciliaria; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IPA: índice paquetes-año.

**Tabla 32. Comparativa de las principales variables cualitativas entre el grupo de AC y el de AD**

<b>VARIABLE</b>	<b>AC</b>	<b>AD</b>	<b>“p”</b>
<b>Sexo</b>			0,001
Hombre	166 (81,4%)	194 (67,6%)	
Mujer	38 (18,6%)	93 (32,4%)	
<b>mMRC</b>			0.007
0	16 (8,1%)	6 (2,1%)	
1	45 (22,7%)	55 (19,2%)	
2	44 (22,2%)	92 (32,2%)	
3	48 (24,2%)	67 (23,4%)	
4	45 (22,7%)	66 (23,1%)	
<b>GOLD</b>			<0,001
A	52 (26,1%)	20 (7,0%)	
B	41 (20,6%)	35 (12,2%)	
C	20 (10,1%)	58 (20,3%)	
D	86 (43,2%)	173 (60,5%)	
<b>GesEPOC</b>			<0,001
No agudizador	113 (56,2%)	87 (30,4%)	
Asma-EPOC	0 (0%)	6 (2,1%)	
Ag. enfisema	31 (15,4%)	136 (47,6%)	
Ag. bronquitis crónica	57 (28,4%)	57 (19,9%)	
<b>Perfil bronquitis crónica</b>	66 (32,4%)	74 (25,8%)	0,137
<b>Tabaquismo</b>			<0,001
Nunca	4 (2,0%)	7 (2,5%)	
Activo	44 (21,8%)	123 (43,3%)	
Exfumador	154 (76,2%)	154 (54,2%)	
<b>Comorbilidades CV</b>	125 (61,3%)	163 (56,8%)	0,368
<b>Colonización bacteriana</b>	33 (16,2%)	11 (3,8%)	<0,001
<b>Espujo purulento</b>	114 (56,2%)	163 (57,0%)	0,927

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. AC: asistencia convencional; AD: asistencia domiciliaria; mMRC: escala modificada de la *Medical Research Council*; Ag: agudizador; CV: cardiovasculares.

Los resultados de los estudios de laboratorio se muestran en la tabla 33. En las analíticas sanguíneas ambos grupos presentaban cifras similares de leucocitos, eosinófilos, plaquetas y hemoglobina, con valores dentro de la normalidad, mientras que los de PCR se encontraban elevados al ingreso, normalizándose al alta. En el análisis comparativo de estos parámetros en ambas poblaciones, objetivamos diferencias estadísticamente significativas en los valores de eosinófilos, hemoglobina, urea y PCR al ingreso.

En la gasometría arterial se objetivó tendencia a la hipercapnia, tanto al ingreso como al alta, en los sujetos del seguimiento domiciliario ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 33. Comparativa de las principales variables analíticas entre el grupo de AC y el de AD**

<b>VARIABLE</b>	<b>AC</b>	<b>AD</b>	<b>“p”</b>
Leucocitos ingreso (μl)	10.155 (5.758)	10.380 (6.755)	0,402
Leucocitos alta (μl)	9.160 (4.670)	9.535 (4.055)	0,100
Eosinófilos ingreso (%)	0,20 (0,60)	0,70 (1,28)	0,000
Eosinófilos alta (%)	0,10 (0,30)	0,40 (0,80)	0,000
Plaquetas ingreso (μl)	252.100 ± 105.841	268.795 ± 116.396	0,107
Plaquetas alta (μl)	262.985 ± 108.170	267.469 ± 100.756	0,642
Hemoglobina ingreso (g/dl)	13,3 ± 2,2	13,9 ± 2,0	0,001
Hemoglobina alta (g/dl)	12,9 ± 2,1	13,1 ± 2,0	0,166
Urea ingreso (mg/dl)	48,2 ± 25,3	40,5 ± 24,6	0,001
Urea alta (mg/dl)	62,3 ± 29,6	52,8 ± 28,7	0,000
PCR ingreso (mg/dl)	5,00 (15,00)	3,50 (6,50)	0,005
PCR alta (mg/dl)	1,09 (2,23)	0,90 (2,02)	0,157
PaCO <sub>2</sub> ingreso (mmHg)	43,0 (14,0)	50,0 (18,2)	0,035
PaCO <sub>2</sub> alta (mmHg)	43,0 (12,5)	48,4 (13,0)	0,014

Descripción de las variables mediante media ± desviación estándar o mediante mediana y rango intercuartil entre paréntesis. AC: asistencia convencional; AD: asistencia domiciliaria; PCR: proteína C reactiva; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono.

En la tabla 34 se recogen las variables que hacen referencia al tratamiento. La mayoría de los pacientes de ambas poblaciones eran cumplidores del tratamiento ( $p = 0,197$ ). Las terapias respiratorias domiciliarias fueron empleadas en los dos grupos siendo la OCD más empleada en el grupo del seguimiento domiciliario mientras que la VMNI mediante BIPAP lo fue más en el de AC ( $p < 0,05$ ).

En cuanto al tratamiento farmacológico que tenían los sujetos del estudio antes del ingreso, la triple terapia era el más prescrito superando el 70% en cada una de las poblaciones. El empleo de teofilina y roflumilast tampoco fue habitual (menos del 25% en ambos casos).

Durante el ingreso hospitalario el tratamiento combinado de esteroides y antibiótico se empleó en la mayoría de los casos ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 34. Comparativa de las principales variables de tratamiento entre el grupo de AC y el de AD.**

VARIABLE	AC	AD	"p"
Incumplimiento terapéutico	13 (6,4%)	29 (10,1%)	0,197
BIPAP	41 (20,2%)	27 (9,4%)	0,001
Oxigenoterapia	100 (49,3%)	183 (64,0%)	0,002
Tratamiento previo al ingreso			
SABA o SAMA	135 (66,5%)	225 (78,7%)	0,004
Broncodilatación única	27 (13,2%)	18 (6,3%)	0,014
Broncodilatación doble	19 (9,3%)	48 (16,8%)	0,025
Triple terapia	153 (75,0%)	212 (74,1%)	0,996
Teofilina	47 (23,2%)	49 (17,1%)	0,125
Roflumilast	8 (3,6%)	22 (7,7%)	0,130
Tratamiento durante el ingreso			
Antibiótico	202 (99,5%)	282 (98,6%)	0,408
Corticoide sistémico	178 (87,7%)	280 (97,9%)	<0,001
Antibiótico + corticoide	178 (87,7%)	276 (96,5%)	<0,001

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. AC: asistencia convencional; AD: asistencia domiciliaria; BIPAP: presión positiva de la vía aérea a dos niveles; SABA: Agonista beta-2 de acción corta; SAMA: Antimuscarínicos de acción corta.

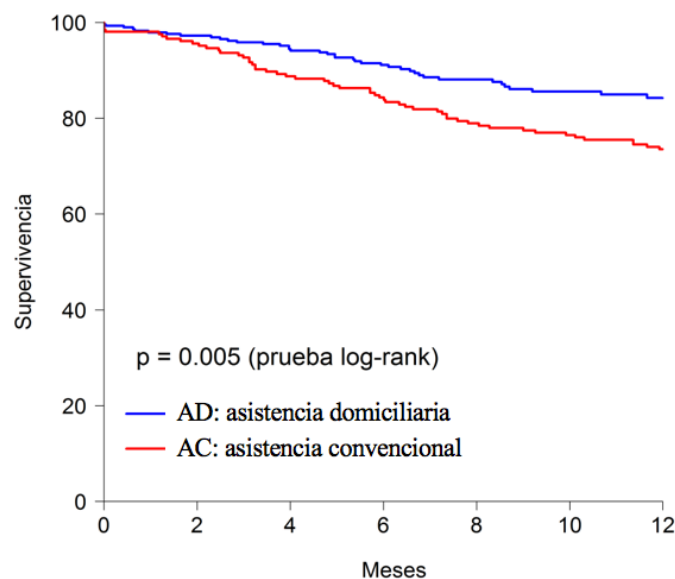
Los reingresos en los 30 días tras el alta hospitalaria fueron mayores en el grupo de AC (28,6%) de forma significativa ( $p = 0,035$ ) mientras que a los 90 días fueron similares en los dos grupos (tabla 35). Por otro lado, la supervivencia a los 365 días tras el alta fue mayor en el grupo de AD que en la población de AC, siendo la principal causa de fallecimiento la patología respiratoria en los dos grupos ( $p < 0,05$ ) (tabla 35, figura 11).

**Tabla 35. Comparativa de los reingresos y mortalidad entre el grupo de AC y el de AD**

VARIABLE	AC	AD	"p"
Reingreso (30 días)	58 (28,6%)	57 (19,9%)	0,035
Reingreso (90 días)	79 (38,9%)	104 (36,4%)	0,631
Supervivencia	150 (73,5%)	248 (86,4%)	0,001
Causa éxitus			
Desconocida	7 (9,2%)	2 (4,9%)	0,004
Respiratoria	50 (65,8%)	25 (61,0%)	0,004
Cardíaca	1 (1,3%)	9 (22,0%)	0,004
Neoplásica	9 (11,8%)	2 (4,9%)	0,004
Neurológica	3 (3,9%)	2 (4,9%)	0,004
Otras	6 (7,9%)	1 (2,4%)	0,004

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. AC: asistencia convencional; AD: asistencia domiciliaria.

**Figura 11. Supervivencia a los 365 días en ambas poblaciones de estudio (AC y AD)**



### 3- ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN DE AC

La población que recibió AC estaba constituida por pacientes que habían precisado un ingreso hospitalario por AEPOC en el Servicio de Neumología, entre el 1 de noviembre de 2013 y el 31 de octubre de 2014. Eran un total de 204 pacientes, varones en su mayoría, con una edad media de 73,1 años y una obstrucción grave al flujo aéreo. El 43,2% de ellos eran clasificados como GOLD D y el fenotipo no exacerbador fue el predominante según GesEPOC. Presentaban una disnea calculada mediante la mMRC entre 1-4, de manera más o menos equitativa y un índice de Karfnosky de 76. Más de la mitad de los sujetos tenían una o más comorbilidades cardiovasculares asociadas, siendo el cálculo del índice de Charlson de 5,84. Además, el 76,2% eran exfumadores y tenían un IPA medio elevado (69,32) (tabla 36 y 37).

El número de exacerbaciones totales en los 12 meses previos al ingreso era de 2,03, siendo las hospitalizaciones anuales por esta causa de 1,76 y la estancia media de casi 7 días. Según las escalas BAP-65 y DeCOPD las agudizaciones eran moderadas (tabla 36).

**Tabla 36. Principales características cuantitativas de la población de AC**

VARIABLE	n	MEDIA	DS
Edad (años)	204	73,1	9,7
FEV <sub>1</sub> (%)	204	49,2	17,6
Test broncodilatador (%)	153	10,6	10,8
IPA (paquetes-año)	176	69,32	36,23
Exacerbaciones totales	204	2,03	2,48
Hospitalizaciones	204	1,76	2,38
No hospitalarias	204	0,27	0,64
Días de estancia	204	6,61	4,12
BODEx	196	4,04	2,51
Comorbilidades (Charlson)	203	5,84	2,12
Índice de Karfnosky	204	76,0	15,8
DeCOPD	198	3,06	3,14
BAP-65	487	2,42	0,90

Descripción de las variables mediante media y desviación estándar. n: población a estudio; DS: desviación estándar; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IPA: índice paquetes-año.

En el análisis microbiológico, objetivamos que más de la mitad de los sujetos presentaban purulencia en el esputo pero sólo se confirmó la colonización bacteriana en el 16,2% del total (tabla 37).

**Tabla 37. Principales características cualitativas de la población de AC**

VARIABLE	n	%
Sexo		
Hombre	166	81,4
Mujer	38	18,6
mMRC		
0	16	8,1
1	45	22,7
2	44	22,2
3	48	24,2
4	45	22,7
GOLD		
A	52	26,1
B	41	20,6
C	20	10,1
D	86	43,2
GesEPOC		
No agudizador	113	56,2
Asma-EPOC	0	0,0
Ag. enfisema	31	15,4
Ag. bronquitis crónica	57	28,4
Perfil bronquitis crónica	66	32,4
Tabaquismo		
Nunca	4	2,0
Activo	44	21,8
Exfumador	154	76,2
Comorbilidades CV	125	61,3
Colonización bacteriana	33	16,2
Esputo purulento	114	56,2

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. n: número de casos; mMRC: escala modificada de la *Medical Research Council*; Ag: agudizador; CV: cardiovasculares.

En las analíticas sanguíneas vimos una tendencia a la leucocitosis al ingreso con valores normales de hemoglobina y plaquetas. Los eosinófilos en sangre periférica se situaban entorno al 0,75% al ingreso con descenso al alta. Dentro de los reactantes de fase aguda, la PCR se estaba elevada al ingreso (9,63 mg/dl) con descenso al alta pero sin llegar a normalizarse. Además, se objetivó en la gasometría arterial una tendencia a la hipercapnia ( $\text{PaCO}_2$  casi de 50 mmHg) con mejoría de sus valores, pero sin normalización de los mismos al alta (tabla 38).

**Tabla 38: Principales variables analíticas de la población de AC**

VARIABLE	n	MEDIA	DS
Leucocitos ingreso ( $\mu\text{l}$ )	202	11.255	5.928
Leucocitos alta ( $\mu\text{l}$ )	197	9.717	5.159
Eosinófilos ingreso (%)	201	0,74	1,41
Eosinófilos alta (%)	197	0,48	1,07
Plaquetas ingreso ( $\mu\text{l}$ )	200	252.100	105.841
Plaquetas alta ( $\mu\text{l}$ )	197	262.985	108.170
Hemoglobina ingreso (g/dl)	202	13,26	2,19
Hemoglobina alta (g/dl)	197	12,86	2,06
Urea ingreso (mg/dl)	202	48,23	25,30
Urea alta (mg/dl)	196	62,33	29,61
PCR ingreso (mg/dl)	183	9,63	10,61
PCR alta (mg/dl)	177	2,76	8,28
$\text{PaCO}_2$ ingreso (mmHg)	178	49,72	15,52
$\text{PaCO}_2$ alta (mmHg)	138	46,18	9,31

Descripción de las variables mediante media y desviación estándar. n: población a estudio; DS: desviación estándar; PCR: proteína C reactiva;  $\text{PaCO}_2$ : presión arterial de dióxido de carbono.

En la tabla 39, se recogen las variables de tratamiento del grupo de AC. Si nos centramos en el soporte respiratorio habitual que tenían estos enfermos en su domicilio y en fase estable, vemos que el 49,3% tenían tratamiento con oxigenoterapia domiciliaria y el 20,2% con ventiloterapia.



El 66,5% de los pacientes de este grupo tenían pautado, antes del ingreso hospitalario, tratamiento de rescate, y tres cuartas partes de los sujetos la triple terapia. El uso de fármacos como la teofilina o el roflumilast era poco habitual en la población, siendo la mayoría de ellos cumplidores del tratamiento. Durante el ingreso, el tratamiento antibiótico fue pautado en casi todos los pacientes, mientras que los esteroides orales lo eran en el 87,7% de ellos.

**Tabla 39. Principales variables de tratamiento de la población de AC**

VARIABLE	n	%
Incumplimiento terapéutico	13	6,4
BIPAP	41	20,2
Oxigenoterapia	100	49,3
Tratamiento previo al ingreso		
SABA o SAMA	135	66,5
Broncodilatación única	27	13,2
Broncodilatación doble	19	9,3
Triple terapia	153	75,0
Teofilina	47	23,2
Roflumilast	8	3,9
Tratamiento durante el ingreso		
Antibiótico	202	99,5
Corticoide sistémico	178	87,7
Antibiótico + corticoide	178	87,7

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. n: número de casos; BIPAP: presión positiva de la vía aérea a dos niveles.; SABA: Agonista beta-2 de acción corta; SAMA: Antimuscarínicos de acción corta.

Al analizar los reingresos que tuvieron los sujetos de este grupo, vemos que en los primeros 30 días tras el alta éstos llegaron al 28,6%, mientras que a los 90 días fue superior. La supervivencia en esta población a los 365 días fue del 73,5% (tabla 40).

**Tabla 40. Reingreso a los 30 y 90 días y supervivencia a los 365 días en el grupo de AC**

VARIABLE	n	%
Reingreso (30 días)	58	28,6
Reingreso (90 días)	79	38,9
Supervivencia	150	73,5

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. n: número de casos.

### 3.1 Pacientes subsidiarios de seguimiento mediante la UCCRA

De la población incluida en el grupo de AC al principio del estudio, hubieran sido subsidiarios de ser incluidos en el programa de asistencia en domicilio mediante la UCCRA (si ésta hubiera estado implantada), el 32,4% de los ellos (66 pacientes), correspondiente a aquellos sujetos que hubieran tenido una puntuación mayor de 7 en la ERR o 2 o más hospitalizaciones por exacerbación de EPOC.

En las tablas 41 y 42 se recogen las variables cuantitativas y cualitativas de estos sujetos y su comparativa. Al analizar los pacientes que hubieran sido subsidiarios de seguimiento con AD en la UCCRA, observamos que la mayoría de ellos eran varones (67,6%), con una edad media de 73,23 años y exfumadores, con un IPA medio de 65. Desde el punto de vista funcional, la mayoría de éstos presentaba una obstrucción al flujo aéreo severa ( $FEV_1$ : 44,17%). A su vez, predominaba el fenotipo exacerbador tipo bronquitis crónica según GesEPOC y el estadio GOLD D, siendo lo más habitual un grado de disnea según la escala de la mMRC de 4 ( $p < 0,05$ ). Si realizamos el cálculo de las comorbilidades medido mediante el índice de Charlson, éste era de 6,48 ( $p 0,003$ ), y casi dos tercios de los pacientes tenían una o más comorbilidades cardiovasculares ( $p 0,347$ ) y un índice de Karfnosky de 72,27 ( $p 0,020$ ).

**Tabla 41.** Comparativas de las principales variables cuantitativas de los pacientes de AC subsidiarios de ser incluidos en UCCRA versus los no subsidiarios.

VARIABLE	NO UCCRA	UCCRA	"p"
Edad	73,04 ± 10,40	73,23 ± 8,19	0,887
$FEV_1$ (%)	51,63 ± 18,23	44,17 ± 15,19	0,004
Test broncodilatador (%)	10,26 ± 11,09	11,21 ± 10,41	0,605
IPA (paquetes-año)	60,00 (41,25)	65,00 (42,00)	0,103
Nº exacerbaciones totales	0,00 (1,00)	3,00 (4,00)	0,000
Hospitalarias	0,00 (1,00)	3,00 (3,00)	0,000
No hospitalarias	0,00 (0,00)	0,00 (1,00)	0,072
Días de estancia	5,92 ± 3,89	8,05 ± 4,24	0,000
BODEx	3,33 ± 2,40	5,44 ± 2,09	0,000
Comorbilidades (Charlson)	5,54 ± 1,93	6,48 ± 2,35	0,003
Índice de Karfnosky	77,75 ± 15,19	72,27 ± 16,44	0,020
DeCOPD	2,00 (2,00)	3,00 (2,00)	0,000
BAP-65	2,29 ± 0,95	2,70 ± 0,70	0,001

Descripción de las variables mediante media y desviación estándar o mediante mediana y rango intercuartil entre paréntesis. UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios;  $FEV_1$ : volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IPA: índice paquetes-año.

La media de exacerbaciones anuales de EPOC que tenían estos enfermos subsidiarios de entrar en la UCCRA fue de 3, con necesidad de 3 ingresos hospitalarios anuales y una estancia media de 8,05 días. En ambos grupos las exacerbaciones eran clasificadas como moderadas según las escalas de BAP-65 y DECOPD (tabla 41).

El 54,5% de los sujetos subsidiarios de UCCRA, presentaban purulencia en el esputo ( $p=0,865$ ), con confirmación de la colonización bacteriana en el 37,9% ( $p<0,05$ ), como se muestra en la tabla 42.

**Tabla 42. Comparativas de las principales variables cualitativas de los pacientes de AC subsidiarios de ser incluidos en UCCRA versus los no subsidiarios.**

VARIABLE	NO UCCRA	UCCRA	"p"
Sexo			0,283
Hombre	109 (79,0%)	57 (86,4%)	
Mujer	29 (21,0%)	9 (13,6%)	
mMRC			0,000
0	15 (11,4%)	1 (1,5%)	
1	35 (26,5%)	10 (15,2%)	
2	30 (22,7%)	14 (21,2%)	
3	33 (25,0%)	15 (22,7%)	
4	19 (14,4%)	26 (39,4%)	
GOLD			0,000
A	50 (37,6%)	2 (3,0%)	
B	33 (24,8%)	8 (12,1%)	
C	11 (8,7%)	9 (13,6%)	
D	39 (29,3%)	47 (71,2%)	
GesEPOC			0,000
No agudizador	100 (74,1%)	13 (19,7%)	
Asma-EPOC	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Ag. enfisema	13 (9,6%)	18 (27,3%)	
Ag. bronquitis crónica	22 (16,3%)	35 (53,0%)	
Perfil bronquitis crónica	43 (31,2%)	23 (34,8%)	0,714
Tabaquismo			0,886
Nunca	3 (2,2%)	1 (1,5%)	
Activo	31 (22,6%)	13 (20,0%)	
Exfumador	103 (75,2%)	51 (78,5%)	
Comorbilidades CV	81 (58,7%)	44 (66,7%)	0,347
Colonización bacteriana	8 (5,8%)	25 (37,9%)	0,000
Esputo purulento	78 (56,9%)	36 (54,5%)	0,865

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios; mMRC: escala de la disnea modificada de la *Medical Research Council*; Ag: agudizador r; CV: cardiovasculares.

En los controles analíticos se objetivaron valores de leucocitos, plaquetas y hemoglobina, tanto al ingreso como al alta, discretamente menores en el grupo de los pacientes que se hubieran beneficiado de la UCCRA. Además, la eosinofilia al ingreso fue menor en este grupo ( $p < 0.05$ ). La PCR como reactante de fase aguda estaba elevada al ingreso y descendió al alta en las dos poblaciones, sin diferencias significativas. En la gasometría arterial se objetivó una tendencia a la hipercapnia al ingreso en el grupo de sujetos que podían haberse incluido en la UCCRA, la cuál persistió al alta ( $p 0,012$ ) (tabla 43).

**Tabla 43.** *Comparativa de las principales variables analíticas entre los pacientes de AC subsidiarios de inclusión en la UCCRA versus los pacientes no subsidiarios.*

VARIABLE	NO UCCRA	UCCRA	"p"
Leucocitos ingreso (μl)	10.230 (6.470)	9.970 (4.125)	0,679
Leucocitos alta (μl)	9.680 (4.452)	7.875 (4.060)	0,015
Eosinófilos ingreso (%)	0,30 (0,80)	0,10 (0,47)	0,005
Eosinófilos alta (%)	0,10 (0,40)	0,10 (0,20)	0,319
Plaquetas ingreso (μl)	256.694 ± 110.985	242.773 ± 94.659	0,383
Plaquetas alta (μl)	264.847 ± 112.433	259.288 ± 99.896	0,734
Hemoglobina ingreso (g/dl)	13,59 ± 2,20	12,57 ± 2,01	0,002
Hemoglobina alta (g/dl)	13,07 ± 2,15	12,45 ± 1,79	0,045
Urea ingreso (mg/dl)	44,58 ± 20,77	55,74 ± 31,60	0,011
Urea alta (mg/dl)	58,64 ± 28,07	69,59 ± 31,42	0,014
PCR ingreso (mg/dl)	5,30 (16,20)	4,75 (5,34)	0,986
PCR alta (mg/dl)	1,30 (3,17)	0,84 (1,31)	0,076
PaCO <sub>2</sub> ingreso (mmHg)	44,50 (14,00)	50,00 (18,25)	0,113
PaCO <sub>2</sub> alta (mmHg)	43,00 (13,50)	48,45 (13,00)	0,012

Descripción de las variables mediante media ± desviación estándar o mediante mediana y rango intercuartil entre paréntesis. UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios; PCR: proteína C reactiva, PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono.

En la tabla 44 se muestran las principales variables recogidas en referencia al tratamiento de cada uno de los dos grupos. La OCD estaba indicada en el 71,2% de los pacientes del posible grupo de entrar en la UCCRA ( $p < 0,000$ ) y la ventilación mecánica mediante BIPAP en el 31,8% ( $p < 0,007$ ). Los fármacos indicados de forma habitual para el tratamiento de la EPOC en estos sujetos eran, principalmente, el uso de tratamiento de rescate (SAMA o SABA) y la triple terapia (78,8% en ambos casos). La teofilina era utilizada por el 31,8% y sólo el 4,5% de los enfermos tenían roflumilast como terapia habitual. Cerca del 88% de la población tenían un cumplimiento terapéutico correcto ( $p < 0,031$ ). Al analizar el tratamiento durante el ingreso hospitalario no se objetivaron diferencias entre los dos grupos en cuanto al empleo de antibioticoterapia y esteroides sistémicos, solos o combinados ( $p > 0,05$ ).

**Tabla 44.** Comparativa de las principales variables terapéuticas entre los pacientes de AC subsidiarios de inclusión en UCCRA versus los pacientes no subsidiarios.

VARIABLE	NO UCCRA	UCCRA	"p"
Incumplimiento terapéutico	5 (3,6%)	8 (12,1%)	0,031
BIPAP	20 (14,6%)	21 (31,8%)	0,007
Oxigenoterapia	53 (38,7%)	47 (71,2%)	0,000
Tratamiento previo al ingreso			
SABA o SAMA	83 (60,6%)	52 (78,8%)	0,016
Broncodilatación única	21 (15,2%)	6 (9,1%)	0,324
Broncodilatación doble	11 (8,0%)	8 (12,1%)	0,486
Triple terapia	101 (73,2%)	52 (78,8%)	0,489
Teofilina	26 (19,0%)	21 (31,8%)	0,064
Roflumilast	5 (3,6%)	3 (4,5%)	0,717
Tratamiento durante el ingreso			
Antibiótico	137 (100%)	65 (98,5%)	0,325
Corticoide sistémico	119 (86,9%)	59 (89,4%)	0,775
Antibiótico + corticoide	119 (86,9%)	59 (89,4%)	0,775

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios; BIPAP: presión positiva de la vía aérea a dos niveles; Agonista beta-2 de acción corta; SAMA: Antimuscarínicos de acción corta.

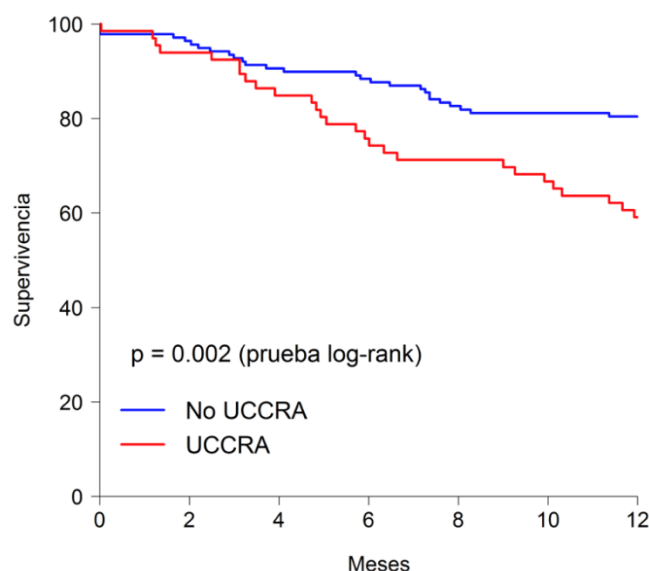
Al analizar los reingresos tras el alta hospitalaria en las dos poblaciones, objetivamos que el porcentaje de reingresos, tanto en los primeros 30 días como a los 90 días, fue mayor en el grupo de pacientes que se hubieran beneficiado de la inclusión en UCCRA y que no se incluyeron ( $p < 0,05$ ). Así mismo, la supervivencia a los 365 días tras el alta hospitalaria también fue menor en este grupo de sujetos de forma estadísticamente significativa ( $p 0,002$ ) (tabla 45 y figura 12).

**Tabla 45. Comparativa de los reingresos a los 30 y 90 días, y la supervivencia a los 365 días entre los pacientes de AC subsidiarios de inclusión en UCCRA versus los pacientes no subsidiarios**

VARIABLE	NO UCCRA	UCCRA	"p"
Reingreso (30 días)	25 (18,2%)	33 (50,0%)	0,000
Reingreso (90 días)	36 (26,3%)	43 (65,2%)	0,000
Supervivencia	111 (80,4%)	39 (59,1%)	0,002

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios.

**Figura 12. Supervivencia a los 365 días de la población de AC subsidiaria de inclusión en UCCRA versus la población no subsidiaria**



UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios.

#### 4- ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN DE AD

El grupo de casos incluidos en el estudio entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2015 estaba formado por 287 pacientes. En su mayoría eran varones (67,6%) con una edad media de 71,86 años. Tenían un diagnóstico de EPOC con obstrucción severa al flujo aéreo, la mayor parte estaban clasificados como GOLD D o fenotipo enfisematoso según GesEPOC, y presentaban un grado de disnea según la mMRC de 2. Las comorbilidades calculadas mediante la escala de Charlson fueron de 5,78 y el índice de Karfnosky fue de 80. Mayoritariamente se trataba de sujetos exfumadores o fumadores activos, con un IPA elevado (tablas 46 y 47).

Analizando las exacerbaciones de EPOC, se vio que los pacientes presentaban 2,24 agudizaciones de su patología respiratoria al año, precisando 1,6 hospitalizaciones anuales y con una estancia media mayor de 7 días. La gravedad de la exacerbación medida mediante las escalas BAP-65 y DeCOPD fue moderada (tabla 46).

**Tabla 46. Principales variables cuantitativas de la población de AD**

VARIABLE	n	MEDIA	DS
Edad	287	71,86	10,28
FEV <sub>1</sub> (%)	287	48,12	16,98
Test broncodilatador (%)	240	11,74	12,28
IPA (paquetes-año)	248	59,88	31,18
Nº exacerbaciones totales	287	2,24	2,69
Hospitalarias	287	1,65	1,95
No hospitalarias	287	0,59	1,43
Días de estancia	287	7,52	5,88
BODEx	284	4,20	2,03
Comorbilidades (Charlson)	286	5,79	2,12
Índice de Karfnosky	287	80,70	14,92
DeCOPD	286	2,06	0,97
BAP-65	285	2,38	0,87

Descripción de las variables mediante media y desviación estándar. n: población a estudio; DS: desviación estándar; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IPA: índice paquetes-año.

El 56,8% de los pacientes tenían una o más comorbilidades cardiovasculares. En el análisis microbiológico, más de la mitad de la población presentaba purulencia en el esputo, pero la confirmación de colonización bacteriana sólo se obtuvo en el 3,8% del total (tabla 47).

**Tabla 47. Principales variables cualitativas de la población de AD**

<b>VARIABLE</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Hombre	194	67,6
Mujer	93	32,4
<b>mMRC</b>		
0	6	2,1
1	55	19,2
2	92	32,2
3	67	23,4
4	66	23,1
<b>GOLD</b>		
A	20	7,0
B	35	12,2
C	58	20,3
D	173	60,5
<b>GesEPOC</b>		
No agudizador	87	30,4
Asma-EPOC	6	2,1
Ag. enfisema	136	47,6
Ag. bronquitis crónica	57	19,9
<b>Perfil bronquitis crónica</b>	74	25,8
<b>Tabaquismo</b>		
Nunca	7	2,5
Activo	123	43,3
Exfumador	154	54,2
<b>Comorbilidades CV</b>	163	56,8
<b>Colonización bacteriana</b>	11	3,8
<b>Espuito purulento</b>	163	57,0

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. n: número de casos; mMRC: escala de la disnea modificada de la Medical Research Council; Ag: agudizador; CV: cardiovasculares.



En la tabla 48 se recogen las variables de laboratorio. En las analíticas sanguíneas objetivamos en este grupo de AD ligera leucocitosis al ingreso y cifras de plaquetas normales. Además, se descartó anemia en esta población y se vio que la cifra de eosinófilos, partiendo de 1,29% al ingreso, descendió al alta. Los valores de la PCR eran altos al ingreso con posterior descenso pero sin llegar a alcanzarse la normalidad. Tendencia a la hipercapnia al ingreso con corrección de los valores al alta.

**Tabla 48. Principales variables analíticas de la población de AD**

VARIABLE	n	MEDIA	DS
Leucocitos ingreso (μl)	286	12.484	12.579
Leucocitos alta (μl)	282	10.499	5.716
Eosinófilos ingreso (%)	286	1,29	1,62
Eosinófilos alta (%)	282	0,81	1,44
Plaquetas ingreso (μl)	286	268.795	116.396
Plaquetas alta (μl)	282	267.469	100.756
Hemoglobina ingreso (g/dl)	286	13,89	1,97
Hemoglobina alta (g/dl)	282	13,12	2,00
Urea ingreso (mg/dl)	286	40,52	24,61
Urea alta (mg/dl)	282	52,80	28,67
PCR ingreso (mg/dl)	269	7,35	9,32
PCR alta (mg/dl)	270	2,13	4,47
PaCO <sub>2</sub> ingreso (mmHg)	265	46,03	15,37
PaCO <sub>2</sub> alta (mmHg)	228	43,75	7,65

Descripción de las variables mediante media y desviación estándar. n: población a estudio; DS: desviación estándar; PCR: proteína C reactiva, PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono.

Más de la mitad de los sujetos tenían indicada oxigenoterapia crónica en domicilio mientras que la ventilación mecánica sólo estaba indicada en el 9,4%. Haciendo referencia al tratamiento farmacológico, la mayoría tenía como tratamiento de base un broncodilatador de rescate (SABA o SAMA) y/o triple terapia, no siendo habitual el tratamiento con metilxantinas (17,1%) y ni con roflumilast (7,7%). El incumplimiento terapéutico fue objetivado en el 10,1% de los casos. Durante el ingreso hospitalario, el tratamiento combinado de antibiótico y corticoides sistémicos fue empleado en más del 95% de la población (tabla 49).

**Tabla 49. Principales variables terapéuticas en la población de AD**

VARIABLE	n	%
Incumplimiento terapéutico	29	10,1
BIPAP	27	9,4
Oxigenoterapia	183	64,0
Tratamiento previo al ingreso		
SABA o SAMA	225	78,7
Broncodilatación única	18	6,3
Broncodilatación doble	48	16,8
Triple terapia	212	74,1
Teofilina	49	17,1
Roflumilast	22	7,7
Tratamiento durante el ingreso		
Antibiótico	282	98,6
Corticoide sistémico	280	97,9
Antibiótico + corticoide	276	96,5

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. n: número de casos; BIPAP: presión positiva de la vía aérea a dos niveles; Agonista beta-2 de acción corta; SAMA: Antimuscarínicos de acción corta.

Si hacemos un análisis de los reingresos en esta población vemos que a los 30 días tras el alta hospitalaria el reingreso se produjo en el 19,9% de ellos, mientras que a los 90 días fue del 36,4%. En el análisis de la supervivencia a los 365 días tras el alta, ésta se objetivó en el 86,4% de los sujetos, como se recoge en la tabla 50.

**Tabla 50. Reingreso a los 30 y 90 días y supervivencia a los 365 días en el grupo de AD**

VARIABLE	n	%
Reingreso (30 días)	57	19,9
Reingreso (90 días)	104	36,4
Supervivencia	248	86,4

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. n: número de casos.

#### **4.1 Pacientes del grupo de AD que se incluyeron en la UCCRA versus pacientes que no se incluyeron.**

De los 287 pacientes incluidos en el grupo de asistencia a domicilio, 129 enfermos (44,9%) se incluyeron dentro del programa de AD mediante la UCCRA, y por lo consiguiente 158 (55,1%) no lo fueron.

En ambos grupos, la mayoría eran varones, con edad similar y un FEV<sub>1</sub> menor en el grupo incluido en la UCCRA ( $p < 0,05$ ). El fenotipo predominante en la población incluida en la UCCRA era el enfisematoso mientras que en el grupo de seguimiento convencional era el no agudizador ( $p < 0,05$ ). Según la clasificación GOLD, en ambos grupos el predominante era el D, pero era mucho mayor porcentualmente en el grupo de seguimiento mediante la UCCRA que en el de seguimiento convencional (71,9% vs 51,3%), con significación estadística. La disnea calculada mediante la mMRC era similar en ambos grupos mientras que el índice de Karfnosky era menor en el grupo de seguimiento mediante UCCRA ( $p < 0,05$ ). En cuanto a las comorbilidades medidas mediante la escala Charlson no hubo diferencias entre ambos grupos ( $p = 0,265$ ). Si estudiamos el hábito tabáquico, más de la mitad de los pacientes que no se incluyeron en la UCCRA eran fumadores activos, y en el caso de la población incluida en la UCCRA el 63,8% de ellos eran exfumadores (tabla 51 y 52).

En el análisis de las AEPOC, en los 12 meses previos al ingreso se objetivó que fueron mayores en el grupo de AD (tanto las totales como las que precisaron hospitalización) teniendo además una mayor estancia media hospitalaria ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos en cuanto a la gravedad de la exacerbación calculada mediante BAP-65 o DeCOPD (tabla 51).

**Tabla 51. Comparativas de las principales variables cuantitativas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los pacientes no incluidos**

VARIABLE	NO UCCRA	UCCRA	"p"
Edad	70,46 ± 10,50	73,57 ± 9,78	0,011
FEV <sub>1</sub> (%)	50,99 ± 17,48	44,60 ± 15,71	0,001
Test broncodilatador (%)	12,54 ± 12,92	10,75 ± 11,40	0,262
IPA (paquetes-año)	50,00 (36,00)	55,00 (36,50)	0,140
Nº exacerbaciones totales	1,00 (2,00)	3,00 (3,00)	0,000
Hospitalarias	0,00 (1,00)	2,00 (2,00)	0,000
No hospitalarias	0,00 (0,00)	0,00 (1,00)	0,011
Días de estancia	6,49 ± 4,56	8,77 ± 6,99	0,002
BODEx	3,76 ± 2,03	4,74 ± 1,91	0,000
Comorbilidades (Charlson)	5,66 ± 2,27	5,94 ± 1,92	0,265
Índice de Karnofsky	83,67 ± 15,24	77,05 ± 13,72	0,000
DeCOPD	2,00 (1,00)	2,00 (1,00)	0,000
BAP-65	2,29 ± 0,93	2,48 ± 0,77	0,062

Descripción de las variables mediante media y desviación estándar o mediante mediana y rango intercuartil entre paréntesis. UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IPA: índice paquetes-año.

El 52,5% de los sujetos no incluidos en UCCRA tenían una o más comorbilidades cardiovasculares aumentando dicha cifra al 62,0% en el caso de los incluidos en la UCCRA (p 0,135). En el estudio microbiológico, más de la mitad de la población de ambos grupos presentaban purulencia en el esputo, confirmándose la colonización bacteriana en un pequeño grupo de pacientes (p<0,05) (tabla 52).

**Tabla 52. Comparativas de las principales variables cualitativas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los pacientes no incluidos**

VARIABLE	NO UCCRA	UCCRA	"p"
<b>Sexo</b>			0,064
Hombre	99 (62,7%)	95 (73,6%)	
Mujer	59 (37,3%)	34 (26,4%)	
<b>mMRC</b>			0,345
0	4 (2,5%)	2 (1,6%)	
1	36 (22,8%)	19 (14,8%)	
2	50 (31,6%)	42 (32,8%)	
3	37 (23,4%)	30 (23,4%)	
4	31 (19,6%)	35 (27,3%)	
<b>GOLD</b>			0,000
A	18 (11,4%)	2 (1,6%)	
B	29 (18,4%)	6 (4,7%)	
C	30 (19,0%)	28 (21,9%)	
D	81 (51,3%)	92 (71,9%)	
<b>GesEPOC</b>			0,000
No agudizador	65 (41,1%)	22 (17,2%)	
Asma-EPOC	5 (3,2%)	1 (0,8%)	
Ag. enfisema	61 (38,6%)	75 (58,6%)	
Ag. bronquitis crónica	27 (17,1%)	30 (23,4%)	
<b>Perfil bronquitis crónica</b>	36 (22,8%)	38 (29,5%)	0,250
<b>Tabaquismo</b>			0,005
Nunca	3 (1,9%)	4 (3,1%)	
Activo	81 (51,6%)	42 (33,1%)	
Exfumador	73 (46,5%)	81 (63,8%)	
<b>Comorbilidades CV</b>	83 (52,5%)	80 (62,0%)	0,135
<b>Colonización bacteriana</b>	3 (1,9%)	8 (6,2%)	0,070
<b>Espudo purulento</b>	92 (58,2%)	71 (55,5%)	0,727

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios; mMRC: escala de la disnea modificada de la *Medical Research Council*; Ag: agudizador; CV: cardiovasculares.

En los resultados obtenidos en las analíticas sanguíneas y en las gasometrías arteriales, que se muestran en la tabla 53, no se objetivan diferencias estadísticamente significativas excepto en los valores de PaCO<sub>2</sub> al ingreso y en la cifra de hemoglobina, tanto al ingreso como al alta, en la población incluida en la UCCRA.

**Tabla 53. Comparativa de las variables analíticas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los pacientes no incluidos**

VARIABLE	NO UCCRA	UCCRA	“p”
Leucocitos ingreso (μl)	10.105 (6.532)	10.710 (7.800)	0,441
Leucocitos alta (μl)	9.705 (4.552)	9.375 (3.638)	0,218
Eosinófilos ingreso (%)	0,70 (1,37)	0,70 (1,12)	0,327
Eosinófilos alta (%)	0,30 (0,60)	0,40 (1,00)	0,138
Plaquetas ingreso (μl)	264.673 ± 117.680	273.883 ± 115.049	0,507
Plaquetas alta (μl)	266.284 ± 106.661	268.937 ± 93.330	0,826
Hemoglobina ingreso (g/dl)	14,24 ± 1,81	13,46 ± 2,08	0,001
Hemoglobina alta (g/dl)	13,49 ± 2,08	12,66 ± 1,79	0,000
Urea ingreso (mg/dl)	39,47 ± 24,01	41,82 ± 25,36	0,424
Urea alta (mg/dl)	51,81 ± 26,49	54,02 ± 31,18	0,521
PCR ingreso (mg/dl)	3,30 (5,90)	3,50 (7,20)	0,799
PCR alta (mg/dl)	0,95 (2,15)	0,85 (1,76)	0,450
PaCO <sub>2</sub> ingreso (mmHg)	41,00 (17,25)	43,00 (14,00)	0,047
PaCO <sub>2</sub> alta (mmHg)	43,00 (8,70)	43,00 (12,50)	0,093

Descripción de las variables mediante media ± desviación estándar o mediante mediana y rango intercuartil entre paréntesis. UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios; PCR: proteína C reactiva, PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono.

La pauta de oxigenoterapia en domicilio era mayor en el grupo de pacientes incluidos en UCCRA llegando al 80% (p <0,05) sin diferencias entre los dos grupos en cuanto a la ventiloterapia domiciliaria. El tratamiento farmacológico se basaba en triple terapia, mayor en el grupo de la AD (p 0,001), y en el tratamiento broncodilatador de rescate (p 0,270). El empleo de teofilina y roflumilast, aunque escaso, fue mayor en los sujetos incluidos en UCCRA (p <0,05). En general, eran poblaciones con un cumplimiento terapéutico adecuado, pero mayor en la incluida en la UCCRA (p 0,031). En cuanto a la terapia hospitalaria, no hubo diferencias entre los dos grupos destacando un empleo superior al 95% del tratamiento combinado de antibiótico y esteroides sistémicos (p >0,05) (tabla 54).

**Tabla 54. Comparativa terapéutica entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los pacientes no incluidos**

VARIABLE	NO UCCRA	UCCRA	“p”
Incumplimiento terapéutico	22 (13,9%)	7 (5,5%)	0,031
BIPAP	13 (8,3%)	14 (10,9%)	0,591
Oxigenoterapia	80 (50,6%)	103 (80,5%)	0,000
Tratamiento previo al ingreso			
SABA o SAMA	120 (75,9%)	105 (82,0%)	0,270
Broncodilatación única	12 (7,6%)	6 (4,7%)	0,446
Broncodilatación doble	35 (22,2%)	13 (10,2%)	0,011
Triple terapia	104 (65,8%)	108 (84,4%)	0,001
Teofilina	20 (12,7%)	29 (22,7%)	0,038
Roflumilast	6 (3,8%)	16 (12,5%)	0,012
Tratamiento durante el ingreso			
Antibiótico	156 (98,7%)	126 (98,4%)	1,000
Corticoide sistémico	155 (98,1%)	125 (97,7%)	1,000
Antibiótico + corticoide	153 (96,8%)	123 (96,1%)	0,757

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios; BIPAP: presión positiva de la vía aérea a dos niveles; Agonista beta-2 de acción corta; SAMA: Antimuscarínicos de acción corta.

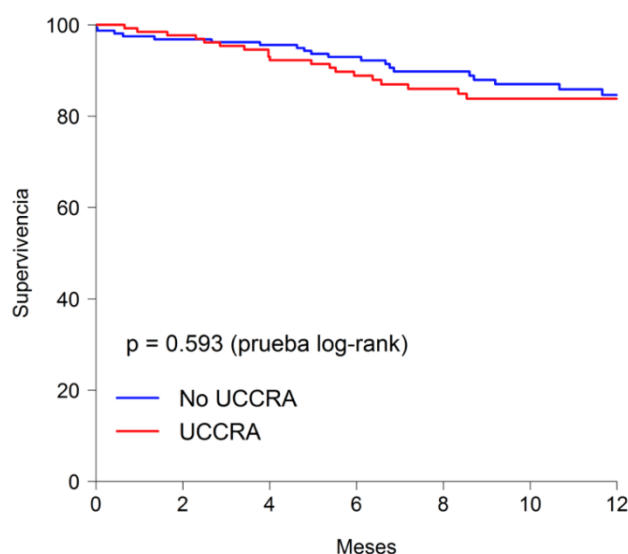
Los reingresos en el grupo de seguimiento convencional fueron del 11,4% en los 30 primeros días tras el alta y más del doble a los 90 días, mientras que en la población incluida en AD mediante UCCRA fueron del 30,5% en los 30 días tras el alta y del 47,7% a los 90 días (tabla 55). No hubo diferencias significativas en el análisis de la supervivencia a los 365 días tras el alta (figura 13).

**Tabla 55. Comparativa de los reingresos a los 30 y 90 días, y la supervivencia a los 365 días entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los pacientes no incluidos**

VARIABLE	NO UCCRA	UCCRA	“p”
Reingreso (30 días)	18 (11,4%)	39 (30,5%)	0,000
Reingreso (90 días)	43 (27,2%)	61 (47,7%)	0,001
Supervivencia	138 (87,3%)	110 (85,3%)	0,737

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios.

**Figura 13.** Supervivencia a los 365 días en los pacientes de AD incluidos en UCCRA y en los no incluidos



UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios.

#### **4.2 Pacientes que se incluyeron en la UCCRA versus pacientes que no se incluyeron pero deberían haberlo hecho.**

De los 287 enfermos incluidos en el estudio durante el año 2015, 25 de ellos (8,7%) cumplían criterios para recibir AD mediante la UCCRA pero no lo hicieron. Esto se debió a la negativa de los pacientes a recibir el seguimiento en el programa, al hecho de pertenecer a otro área asistencial, el hallarse en una situación social que impidiera la asistencia al domicilio (como la indigencia) o el disponer de otra asistencia médica en residencia o centro sociosanitario.

Si analizamos las diferentes variables en ambos grupos (los pacientes incluidos en UCCRA versus aquellos que no lo hicieron, pero deberían por criterios de inclusión) que se encuentran recogidas en las tablas 56 y 57, vemos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, el sexo y el tabaquismo, siendo la mayoría de la población incluida en UCCRA exfumadores (61,6%) y fumadores activos en el grupo de los pacientes no incluidos (68%). El grado de disnea calculado mediante la mMRC fue de 2 en la población incluida en UCCRA (31,3%) y de 3 en la población no incluida (40,0%) ( $p > 0,05$ ).



Desde el punto de vista funcional no hubo diferencias entre los dos grupos objetivándose una obstrucción grave al flujo aéreo. Además, fueron clasificados como GOLD D la mayoría de los sujetos de ambas poblaciones y en cuanto a la clasificación de GesEPOC predominaba el fenotipo agudizador tipo enfisema ( $p > 0,05$ ). Tampoco se objetivaron diferencias entre las dos poblaciones en cuanto al índice de Karfnosky ni en cuanto a las comorbilidades calculadas mediante el índice de Charlson (ambos  $p > 0,05$ ) (tabla 56).

Las exacerbaciones de EPOC totales en los 12 meses anteriores al ingreso fueron mayores en el grupo de pacientes no incluidos en UCCRA con una media de 3 hospitalizaciones anuales en ambos grupos ( $p > 0,05$ ). Además, la estancia media hospitalaria en los pacientes incluidos en UCCRA fue menor que en el grupo de pacientes que no se incluyeron aunque cumplieran los criterios para ello ( $p > 0,05$ ). Tampoco se determinaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis de la gravedad de las agudizaciones en ambas poblaciones medidas mediante la escala DeCOPD y BAP 65 (tabla 56).

**Tabla 56:** *Comparativa de las principales variables cuantitativas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los pacientes no incluidos pero que tienen criterios para estarlo*

VARIABLE	NO UCCRA	UCCRA	"p"
Edad	67,84 ± 10,98	74,02 ± 10,36	0,010
FEV <sub>1</sub> (%)	42,04 ± 12,51	43,70 ± 14,93	0,610
Test broncodilatador (%)	14,81 ± 10,79	11,27 ± 11,69	0,231
IPA (paquetes-año)	40,00 (35,00)	57,50 (26,25)	0,001
Nº exacerbaciones totales	4,00 (2,00)	3,00 (3,00)	0,696
Hospitalarias	3,00 (3,00)	3,00 (2,50)	0,997
No hospitalarias	0,00 (2,00)	0,00 (2,00)	0,519
Días de estancia	8,56 ± 6,28	8,38 ± 6,22	0,900
BODEx	5,46 ± 1,74	4,95 ± 1,81	0,215
Comorbilidades (Charlson)	5,59 ± 2,39	6,05 ± 2,02	0,327
Índice de Karfnosky	74,40 ± 16,60	75,35 ± 14,09	0,771
DeCOPD	2,00 (1,00)	2,00 (1,00)	0,439
BAP-65	2,24 ± 1,30	2,43 ± 0,73	0,491

Descripción de las variables mediante media y desviación estándar o mediante mediana y rango intercuartil entre paréntesis. UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IPA: índice paquetes-año.

El 64% de los pacientes de las dos poblaciones tenían una o más comorbilidades cardiovasculares ( $p = 1,000$ ). Si nos centramos en los hallazgos microbiológicos, de la población no incluida en UCCRA el 52,0% tenía esputo purulento confirmándose la colonización bacteriana en el 4,0% de ellos, mientras que en el grupo de sujetos incluidos en UCCRA del 58,6% de enfermos que presentaban purulencia en el esputo, se confirmó colonización bacteriana en el 8,1% ( $p > 0,05$ ) (tabla 57).

**Tabla 57:** *Comparativa de las principales variables cualitativas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los pacientes no incluidos pero que tienen criterios para estarlo*

VARIABLE	NO UCCRA	UCCRA	"p"
Sexo			0,048
Hombre	13 (52,0%)	74 (74,7%)	
Mujer	12 (48,0%)	25 (25,3%)	
mMRC			0,557
0	0 (0,0%)	1 (1,0%)	
1	3 (12,0%)	16 (16,2%)	
2	5 (20,0%)	31 (31,3%)	
3	10 (40,0%)	24 (24,2%)	
4	7 (28,0%)	27 (27,3%)	
GOLD			0,752
A	0 (0,0%)	1 (1,0%)	
B	0 (0,0%)	3 (3,0%)	
C	3 (12,0%)	19 (19,2%)	
D	22 (88,0%)	76 (76,8%)	
GesEPOC			0,629
No agudizador	2 (8,0%)	12 (12,1%)	
Asma-EPOC	0 (0,0%)	1 (1,0%)	
Ag. enfisema	14 (56,0%)	62 (62,6%)	
Ag. bronquitis crónica	9 (36,0%)	24 (24,2%)	
Perfil bronquitis crónica	8 (32,0%)	33 (33,3%)	1,000
Tabaquismo			0,010
Nunca	0 (0,0%)	4 (4,0%)	
Activo	17 (68,0%)	34 (34,3%)	
Exfumador	8 (32,0%)	61 (61,6%)	
Comorbilidades CV	16 (64,0%)	63 (63,6%)	1,000
Colonización bacteriana	1 (4,0%)	8 (8,1%)	0,685
Esputo purulento	13 (52,0%)	58 (58,6%)	0,712

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios; mMRC: escala de la disnea modificada de la *Medical Research Council*; Ag: agudizador; CV: cardiovasculares.

En la comparativa de los resultados de las analíticas sanguíneas, recogida en la tabla 58, la cifra de leucocitos al ingreso en los dos grupos fue similar, mientras que la cifra al alta fue mayor en la población no incluida en UCCRA ( $p < 0,05$ ). Lo mismo ocurrió con la cifra de los eosinófilos al ingreso, mayor en el grupo de pacientes que recibió AD mediante la UCCRA ( $p = 0,035$ ). No se objetivó anemia en ninguno de las dos poblaciones ni diferencias estadísticamente significativas en cuanto al resto de reactantes de fase aguda (plaquetas y PCR). Además, los sujetos que no se incluyeron en la UCCRA fueron los que tuvieron una gasometría arterial con tendencia a la hipercapnia, tanto al ingreso como al alta.

**Tabla 58:** *Comparativa de las variables analíticas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los pacientes no incluidos pero que tienen criterios para estarlo.*

VARIABLE	NO UCCRA	UCCRA	"p"
Leucocitos ingreso ( $\mu\text{l}$ )	11.200 (6.370)	10.520 (6.495)	0,272
Leucocitos alta ( $\mu\text{l}$ )	11.330 (5.255)	9.315 (3.450)	0,016
Eosinófilos ingreso (%)	0,30 (0,70)	0,70 (1,15)	0,035
Eosinófilos alta (%)	0,20 (0,30)	0,40 (1,00)	0,098
Plaquetas ingreso ( $\mu\text{l}$ )	305.880 $\pm$ 136.703	268.283 $\pm$ 118.836	0,173
Plaquetas alta ( $\mu\text{l}$ )	261.609 $\pm$ 108.399	265.214 $\pm$ 91.489	0,870
Hemoglobina ingreso (g/dl)	13,53 $\pm$ 1,89	13,59 $\pm$ 1,89	0,895
Hemoglobina alta (g/dl)	12,92 $\pm$ 2,08	12,90 $\pm$ 1,60	0,971
Urea ingreso (mg/dl)	45,44 $\pm$ 39,04	43,82 $\pm$ 27,07	0,846
Urea alta (mg/dl)	60,52 $\pm$ 30,65	55,54 $\pm$ 33,55	0,516
PCR ingreso (mg/dl)	3,80 (3,72)	3,67 (7,68)	0,835
PCR alta (mg/dl)	0,52 (1,47)	0,76 (1,76)	0,580
PaCO <sub>2</sub> ingreso (mmHg)	49,50 (16,75)	43,30 (13,00)	0,368
PaCO <sub>2</sub> alta (mmHg)	47,00 (5,00)	45,00 (13,22)	0,565

Descripción de las variables mediante media  $\pm$  desviación estándar o mediante mediana y rango intercuartil entre paréntesis. UCCRA: unidad de cuidados continuados ambulatorios; PCR: proteína C reactiva, PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono.

El cumplimiento terapéutico fue aceptable en más de tres cuartas partes de los pacientes de cada grupo, siendo menor en el grupo de pacientes que no se incluyó en la UCCRA ( $p < 0,05$ ) (tabla 59).

En ambas poblaciones, el empleo de ventiloterapia mediante BIPAP estaba indicado entorno al 11% y la OCD era un tratamiento pautado en el 81% de los pacientes (ambos  $p > 0,05$ ). El tratamiento de rescate con SAMA o SABA y la triple terapia fue el tratamiento en fase estable más empleado en los dos grupos. Sí se objetivaron diferencias con significación estadística en cuanto a la broncodilatación doble (más empleada en los pacientes no incluidos en la UCCRA) y la triple terapia (mayor en los sujetos incluidos en la UCCRA).

Además, durante el ingreso hospitalaria el tratamiento con corticoides sistémicos y/o antibiótico estaba indicado en más del 95% de los sujetos de ambos grupos ( $p > 0,05$ ) (tabla 59).

**Tabla 59:** *Comparativa de las opciones terapéuticas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los pacientes no incluidos pero que tienen criterios para estarlo.*

VARIABLE	NO UCCRA	UCCRA	“p”
Incumplimiento terapéutico	5 (20,0%)	6 (6,1%)	0,044
BIPAP	3 (12,0%)	10 (10,1%)	0,724
Oxigenoterapia	20 (80,0%)	82 (82,8%)	0,772
Tratamiento previo al ingreso			
SABA o SAMA	24 (96,0%)	84 (84,8%)	0,190
Broncodilatación única	1 (4,0%)	4 (4,0%)	1,000
Broncodilatación doble	6 (24,0%)	8 (8,1%)	0,036
Triple terapia	17 (68,0%)	86 (86,9%)	0,036
Teofilina	3 (12,0%)	23 (23,2%)	0,338
Roflumilast	0 (0,0%)	12 (12,1%)	0,123
Tratamiento durante el ingreso			
Antibiótico	24 (96,0%)	97 (98,0%)	0,494
Corticoide sistémico	25 (100,0%)	98 (99,0%)	1,000
Antibiótico + corticoide	24 (96,0%)	96 (97,0%)	1,000

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios; BIPAP: presión positiva de la vía aérea a dos niveles; Agonista beta-2 de acción corta; SAMA: Antimuscarínicos de acción corta.

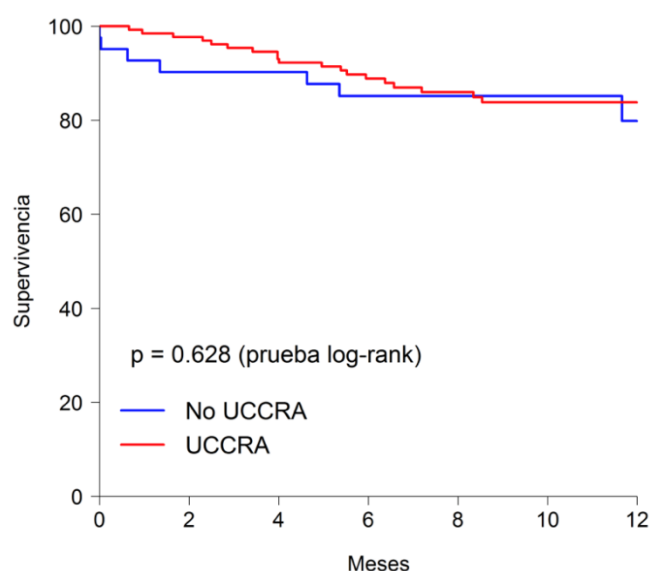
Si hacemos el análisis de los reingresos y la supervivencia, recogido en la tabla 60 y figura 14, observamos que los reingresos a los 30 días tras el alta fueron superiores en la población de AD mediante UCCRA (32,3%) mientras que los que se produjeron a los 90 días fueron menores en este grupo de sujetos (50,0%), sin significación estadística. Además, la supervivencia fue mayor en los pacientes en seguimiento domiciliario mediante la UCCRA llegando al 85,3% (p 0,909).

**Tabla 60.** Comparativa de reingresos a los 30 y 90 días, y supervivencia a los 365 días entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los pacientes no incluidos pero que tienen criterios para estarlo.

VARIABLE	NO UCCRA	UCCRA	“p”
Reingreso (30 días)	6 (24,0%)	32 (32,3%)	0,573
Reingreso (90 días)	13 (52,0%)	50 (50,5%)	1,000
Supervivencia	34 (82,9%)	110 (85,3%)	0,909

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios.

**Figura 14.** Supervivencia a los 365 de los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los no incluidos pero con criterios para estarlo



UCCRA: Unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios.

## **5- ANÁLISIS DE LAS SUBPOBLACIONES DE AC Y AD SUBSIDIARIAS DE INCLUSIÓN EN EL PROGRAMA UCCRA**

Como ya se ha comentado previamente, dentro de la población incluida en el estudio durante el año 2015 y que recibió seguimiento domiciliario, el 44,9% (129 pacientes) fueron incluidos en el programa de seguimiento mediante la UCCRA (grupo AD). Por otro lado, de los casos incluidos en el año 2014 (grupo AC) y que recibieron seguimiento convencional, hubieran sido subsidiarios de ser incluidos en la UCCRA, en el caso de que hubiera estado implantada, el 32,4% (66 pacientes). Entre ambos grupos candidatos a la inclusión en la UCCRA, existen diferencias y similitudes que estudiamos a continuación.

Las dos poblaciones candidatas a la inclusión en UCCRA se caracterizaban, tal y como se recoge en las tablas 61 y 62, por presentar una edad media similar (alrededor de los 73 años), con predominio de varones en ambos grupos (86,4% en el grupo de AC y 73,6% en el grupo de AD) y siendo exfumadores en su mayoría ( $p > 0,05$ ). En cambio sí hubo diferencias en el análisis del IPA siendo de 65 en el grupo de AC y de 55 en el grupo de AD ( $p 0,010$ ).

Si atendemos a la clasificación de la EPOC, el 71% de los sujetos de ambos grupos fue clasificado como GOLD D ( $p 0,131$ ), con predominio de fenotipo exacerbador tipo bronquitis crónica en el grupo de AC y fenotipo exacerbador tipo enfisema en el grupo de AD ( $p < 0,001$ ), según GesEPOC. El 39,4% de los enfermos de la AC presentaban una disnea calculada por la mMRC de 4 mientras que el 32,8% de los casos del grupo de AD tenían una disnea según mMRC de 2 ( $p 0,361$ ). El impacto de las comorbilidades medido mediante el índice de Karfnosky fue mayor en el grupo de AD (77,05;  $p 0,033$ ), y el índice de Charlson menor en este grupo también (5,94;  $p 0,086$ ).

**Tabla 61. Comparativa de las principales variables cuantitativas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA y los pacientes de AC subsidiarios de inclusión en UCCRA**

VARIABLE	UCCRA (AC)	UCCRA (AD)	"p"
Edad	73,23 ± 8,19	73,57 ± 9,78	0,810
FEV <sub>1</sub> (%)	72,27 ± 16,44	77,05 ± 13,72	0,033
Test broncodilatador (%)	11,21 ± 10,41	10,75 ± 11,40	0,800
IPA (paquetes-año)	65,00 (42,00)	55,00 (36,50)	0,010
Nº exacerbaciones totales	3,000 (4,000)	3,000 (3,000)	0,024
Hospitalarias	3,000 (3,000)	2,000 (2,000)	0,002
No hospitalarias	0,000 (1,000)	0,000 (1,000)	0,207
Días de estancia	8,045 ± 4,237	8,775 ± 6,994	0,367
BODEx	5,439 ± 2,091	4,740 ± 1,912	0,021
Comorbilidades (Charlson)	6,482 ± 2,347	5,940 ± 1,917	0,086
Índice de Karfnosky	72,27 ± 16,44	77,05 ± 13,72	0,033
DeCOPD	3,000 (2,000)	2,000 (1,000)	<0,001
BAP-65	2,697 ± 0,701	2,480 ± 0,775	0,059

Descripción de las variables mediante media y desviación estándar o mediante mediana y rango intercuartil entre paréntesis. UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IPA: índice paquetes-año.

El número de agudizaciones en los doce meses previos al ingreso hospitalario por AEPOC fue de 3 en ambos casos, precisando como media un número de 3 hospitalizaciones al año en el grupo de AC y de 2 hospitalizaciones en el grupo de AD ( $p < 0,05$ ), con una estancia media similar en ambos grupos ( $p 0,367$ ). La gravedad de la agudización según la clasificación de DeCOPD fue mayor en el grupo de AC ( $p < 0,001$ ), al igual que también lo fue según la clasificación BAP-65, aunque sin resultados significativos ( $p > 0,05$ ) (tabla 61).

Más del 60% de los sujetos incluidos en UCCRA (AD) y de aquellos que podrían haberlo sido (AC) tenían una o más comorbilidades cardiovasculares ( $p 0,630$ ). En cuanto a los estudios microbiológicos, más de la mitad de los pacientes tenían purulencia en el esputo, confirmándose colonización bacteriana en el 39,7% de los casos del grupo de AC y en el 6,2% de los del grupo de AD ( $p < 0,001$ ) (tabla 62).

**Tabla 62:** *Comparativa de las principales variables cualitativas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA y los pacientes de AC subsidiarios de inclusión en UCCRA*

VARIABLE	UCCRA (AC)	UCCRA (AD)	“p”
Sexo			0,065
Hombre	57 (86,4%)	95 (73,6%)	
Mujer	9 (13,6%)	34 (26,4%)	
mMRC			0,361
0	1 (1,5%)	2 (1,6%)	
1	10 (15,2%)	19 (14,8%)	
2	14 (21,2%)	42 (32,8%)	
3	15 (22,7%)	30 (23,4%)	
4	26 (39,4%)	35 (27,3%)	
GOLD			0,131
A	2 (3,0%)	2 (1,6%)	
B	8 (12,1%)	6 (4,7%)	
C	9 (13,6%)	28 (21,9%)	
D	47 (71,2%)	92 (71,9%)	
GesEPOC			<0,001
No agudizador	13 (19,7%)	22 (17,2%)	
Asma-EPOC	0 (0,0%)	1 (0,8%)	
Ag. enfisema	18 (27,3%)	75 (58,6%)	
Ag. bronquitis crónica	35 (53,0%)	30 (23,4%)	
Perfil bronquitis crónica	23 (34,8%)	38 (29,5%)	0,545
Tabaquismo			0,117
Nunca	1 (1,5%)	4 (3,1%)	
Activo	13 (20,0%)	42 (33,1%)	
Exfumador	51 (78,5%)	81 (63,8%)	
Comorbilidades CV	44 (66,7%)	80 (62,0%)	0,630
Colonización bacteriana	25 (37,9%)	8 (6,2%)	<0,001
Espujo purulento	36 (54,5%)	71 (55,5%)	1,000

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios; mMRC: escala de la disnea modificada de la *Medical Research Council*; Ag: agudizador; CV: cardiovasculares.



Estudiando los resultados obtenidos en las analíticas sanguíneas, recogidos en la tabla 63, la cifra de leucocitos, plaquetas y hemoglobina tanto al ingreso como al alta era mayor en el grupo de AD, al contrario que los valores de urea al alta e ingreso y de PCR al ingreso, que fueron mayores en el grupo de AC. El porcentaje de eosinófilos al ingreso y al alta fue mayor en el grupo de la AD ( $p < 0,05$ ). En los resultados de las gasometrías arteriales se evidenció una hipercapnia en el grupo de AC que no se observó en el de AD ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 63:** *Comparativa de variables analíticas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA y los pacientes de AC subsidiarios de inclusión en UCCRA*

VARIABLE	UCCRA (AC)	UCCRA (AD)	"p"
Leucocitos ingreso ( $\mu$ l)	9.970 (4.125)	10.710 (7.800)	0,258
Leucocitos alta ( $\mu$ l)	7.875 (4.060)	9.375 (3.638)	0,030
Eosinófilos ingreso (%)	0,10 (0,47)	0,70 (1,12)	<0,001
Eosinófilos alta (%)	0,10 (0,20)	0,40 (1,00)	<0,001
Plaquetas ingreso ( $\mu$ l)	242.773 $\pm$ 94.659	273.883 $\pm$ 115.049	0,060
Plaquetas alta ( $\mu$ l)	259.288 $\pm$ 99.896	268.937 $\pm$ 93.330	0,507
Hemoglobina ingreso (g/dl)	12,57 $\pm$ 2,01	13,46 $\pm$ 2,08	0,005
Hemoglobina alta (g/dl)	12,45 $\pm$ 1,79	12,66 $\pm$ 1,79	0,426
Urea ingreso (mg/dl)	55,74 $\pm$ 31,60	41,82 $\pm$ 25,36	0,002
Urea alta (mg/dl)	69,59 $\pm$ 31,42	54,02 $\pm$ 31,18	0,001
PCR ingreso (mg/dl)	4,75 (5,34)	3,50 (7,20)	0,103
PCR alta (mg/dl)	0,84 (1,31)	0,85 (1,76)	0,937
PaCO <sub>2</sub> ingreso (mmHg)	50,00 (18,25)	43,00 (14,00)	0,035
PaCO <sub>2</sub> alta (mmHg)	48,45 (13,00)	43,00 (12,50)	0,014

Descripción de las variables mediante media  $\pm$  desviación estándar o mediante mediana y rango intercuartil entre paréntesis. UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios; PCR: proteína C reactiva, PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono.

Si analizamos el tratamiento domiciliario de ambas poblaciones (tabla 64), la indicación de oxigenoterapia era frecuente y mayor en el grupo de AD (80,5%;  $p < 0,201$ ) mientras que el empleo de ventiloterapia mediante BIPAP lo era mayor en el grupo de AC (31,8%,  $p > 0,05$ ). En su mayoría, los casos eran cumplidores del tratamiento, más en la población de AD ( $p < 0,174$ ). En el análisis de la terapia farmacológica para la EPOC en fase estable, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas opciones terapéuticas.

La teofilina era más habitual en el grupo de AC (31,8%) mientras que el tratamiento con roflumilast era más frecuente en el la población de AD (12,5%). Durante el ingreso hospitalario por AEPOC, más del 95% de los pacientes de AD recibieron corticoide sistémico mientras que este porcentaje no llegó al 90% en los de AC ( $p$  0,033). Además, la antibioticoterapia fue empleada en casi el 100% de los sujetos de ambos grupos ( $p$  1,000).

**Tabla 64:** *Comparativa de las variables terapéuticas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA y los pacientes de AC subsidiarios de inclusión en UCCRA*

VARIABLE	UCCRA (AC)	UCCRA (AD)	“p”
Incumplimiento terapéutico	8 (12,1%)	7 (5,5%)	0,174
BIPAP	21 (31,8%)	14 (10,9%)	0,001
Oxigenoterapia	47 (71,2%)	103 (80,5%)	0,201
Tratamiento previo al ingreso			
SABA o SAMA	52 (78,8%)	105 (82,0%)	0,725
Broncodilatación única	6 (9,1%)	6 (4,7%)	0,345
Broncodilatación doble	8 (12,1%)	13 (10,2%)	0,862
Triple terapia	52 (78,8%)	108 (84,4%)	0,441
Teofilina	21 (31,8%)	29 (22,7%)	0,227
Roflumilast	3 (4,5%)	16 (12,5%)	0,131
Tratamiento durante el ingreso			
Antibiótico	65 (98,5%)	126 (98,4%)	1,000
Corticoide sistémico	59 (89,4%)	125 (97,7%)	0,033
Antibiótico + corticoide	59 (89,4%)	123 (96,1%)	0,111

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios; BIPAP: presión positiva de la vía aérea a dos niveles; Agonista beta-2 de acción corta; SAMA: Antimuscarínicos de acción corta.

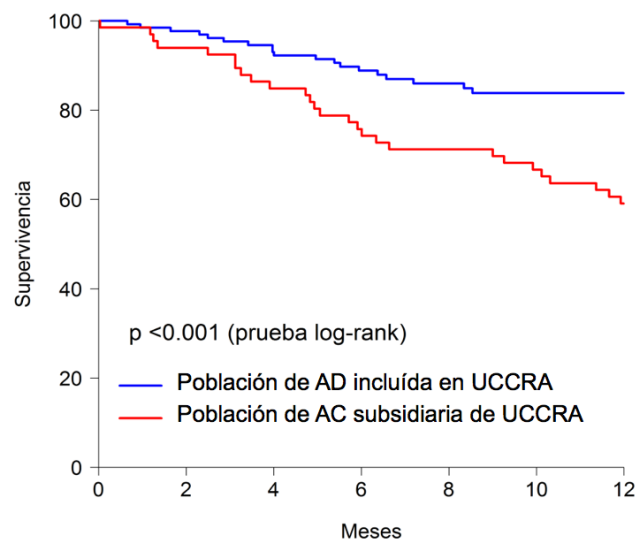
En la tabla 65, se recogen los resultados del análisis de los reingresos y la supervivencia. Los reingresos tanto a los 30 como a los 90 días tras el alta hospitalaria fueron menores en los pacientes de AD ( $p$  <0,05). La supervivencia en los 365 días posteriores al ingreso (figura 15), fue mayor en el grupo de pacientes de AD llegando al 64,8% ( $p$  0,025).

**Tabla 65:** Comparativa de los reingresos a los 30 y 90 días, y la supervivencia a los 365 días entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA y los de AC incluidos en UCCRA.

VARIABLE	UCCRA (AC)	UCCRA (AD)	"p"
Reingreso (30 días)	33 (50,0%)	39 (30,5%)	0,012
Reingreso (90 días)	43 (65,2%)	61 (47,7%)	0,031
Supervivencia	39 (59,1%)	110 (85,3%)	<0,001

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios.

**Figura 15.** Supervivencia a los 365 días de los pacientes de AD incluidos en UCCRA y de los de AC subsidiarios de inclusión en UCCRA.



AD: asistencia domiciliaria; AC: asistencia convencional; UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios.

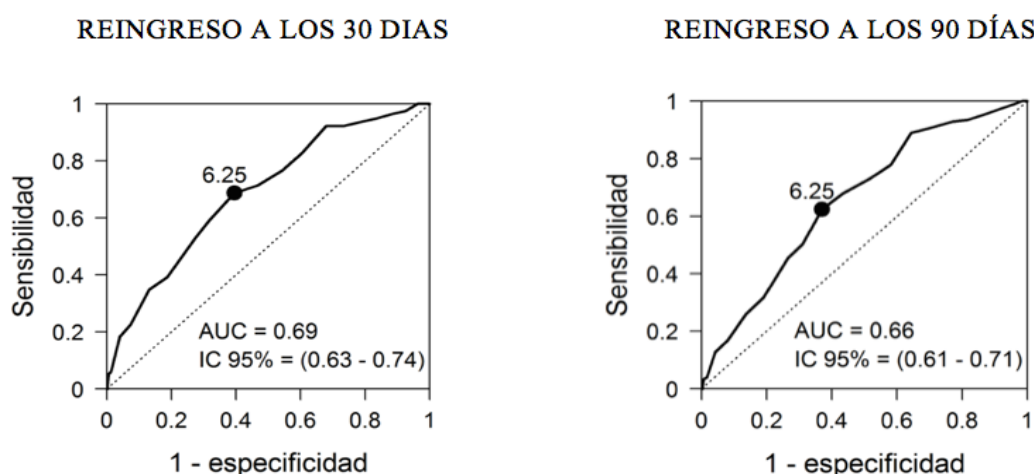
## 6- VALIDACIÓN DE LA ESCALA DE RIESGO DE REINGRESOS (ERR)

La ERR es una herramienta creada en el Servicio de Neumología del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (ver punto 4.1 “Criterios de inclusión en la UCCRA”) cuyo objetivo fue determinar si, con una puntuación alta (entendiéndose como alta una puntuación con un punto de corte mayor de 7), los pacientes tenían incrementada la probabilidad de presentar un reingreso tras una hospitalización por AEPOC. Esta escala consta de 8 variables: edad, número de exacerbaciones no hospitalarias en los últimos 12 meses, hospitalizaciones en los últimos 12 meses, FEV<sub>1</sub>, perfil de bronquitis crónica, índice de Karnofsky y comorbilidad cardiovascular.

Para realizar el análisis de la validación de la escala como predicción de reingresos a los 30 y a los 90 días, se realizó en primer lugar un análisis que tenía como variable de predicción el total de la escala. Se analizó el área bajo la curva, que nos indicaría la capacidad predictiva de la escala. Para que la capacidad predictiva fuera aceptable esta área debía ser superior a 0,7 y se consideraría una capacidad predictiva buena a partir de un área de 0,8.

En las gráficas que mostramos a continuación (figura 16), analizamos la curva ROC para la predicción de reingresos a los 30 y a los 90 días tras el alta por AEPOC. Se expone el área bajo la misma junto con su intervalo de confianza al 95% y el punto de corte en el que se maximiza la suma de sensibilidad y especificidad. En los dos casos, el punto de corte obtenido es el mismo (6,25). En el caso de nuestra ERR objetivamos que la capacidad predictiva del total de la escala no es alta.

**Figura 16.** Reingresos de la población total en los 30 y en los 90 días tras el alta hospitalaria



Para estudiar qué variables de la ERR predicen mejor el reingreso, primero realizamos un análisis de cada variable por separado, mediante modelos de regresión logística. En la tabla 66 se muestran las *odds ratio* junto con sus intervalos de confianza al 95%, el valor “p” y el área bajo la curva ROC del modelo.

**Tabla 66. Variables de predicción de reingreso a los 30 y 90 días**

Reingreso	Variable	OR	(IC 95%)	p	ABC
<b>A los 30 días</b>	Edad	1.006	(0.986 - 1.028)	0.552	0.520
	Exacerbaciones	1.158	(0.984 - 1.371)	0.075	0.548
	<b>Hospitalizaciones</b>	1.405	(1.275 - 1.558)	<0.001	<b>0.703</b>
	FEV <sub>1</sub>	0.987	(0.974 - 0.999)	0.040	0.563
	Perfil bronquitis crónica	0.844	(0.520 - 1.029)	0.481	0.482
	Colonización bacteriana	3.070	(1.614 - 5.792)	0.001	0.555
	Índice de Karnofsky	0.981	(0.968 - 0.994)	0.005	0.417
	Comorbilidad cardiovascular	1.035	(0.678 - 1.589)	0.873	0.504
<b>A los 90 días</b>	Edad	0.996	(0.978 - 1.014)	0.646	0.488
	Exacerbaciones	1.224	(1.039 - 1.476)	0.023	0.539
	<b>Hospitalizaciones</b>	1.428	(1.291 - 1.591)	<0.001	<b>0.704</b>
	FEV <sub>1</sub>	0.983	(0.972 - 0.994)	0.002	0.581
	Perfil bronquitis crónica	0.823	(0.544 - 1.021)	0.353	0.479
	Colonización bacteriana	2.158	(1.158 - 4.065)	0.016	0.533
	Índice de Karnofsky	0.987	(0.975 - 0.999)	0.033	0.440
	Comorbilidad cardiovascular	0.865	(0.597 - 1.255)	0.445	0.482

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; ABC: área bajo la curva; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Analizando cada uno de las variables en los dos casos (30 o 90 días), llegamos a un modelo con una única variable como mejor predictora de reingresos, como es el número de hospitalizaciones. Éste presenta por sí sólo un área bajo la curva de 0,7, lo cual quiere decir que su capacidad predictiva es aceptable. Haciendo más análisis, y añadiendo otras variables a este modelo, el área bajo la curva apenas aumentó, no siendo superior a 0,72.

## **7- ANÁLISIS DE LOS REINGRESOS EN LA POBLACIÓN TOTAL**

Dado que el objetivo principal de nuestro trabajo es conseguir una disminución de los reingresos hospitalarios tras una AEPOC, se han analizado diversas variables en la población total objeto de estudio a los 30 y a los 90 días tras el alta hospitalaria, en la búsqueda de una posible relación con una mayor probabilidad de reingresos.

### **7.1 Reingreso en los 30 días tras el alta**

De la población total incluida (491 sujetos), el 23,5% reingresó en los primeros 30 días tras el alta hospitalaria. Tanto los que reingresaron como los que no, en su mayoría eran varones y tenían una edad media similar (72 años).

Se estudiaron diferentes variables cuantitativas y cualitativas (tablas 67-70) entre las cuales existen algunas que son más frecuentes en aquellos pacientes que reingresaron. Entre ellas destacan ( $p < 0,05$ ): presentar una mayor gravedad de la EPOC medida mediante el  $FEV_1$ , el sexo femenino, mayor número de agudizaciones totales en los 12 meses previos al ingreso (sobre todo las AEPOC que precisan hospitalización), mayor estancia media hospitalaria durante el ingreso en cuestión, mayor presencia de comorbilidades, mayor índice de Charlson, peor puntuación en el índice de Karnofsky y confirmación de colonización bacteriana.

Además observamos que la población que reingresó en este periodo presentaba mayor grado de disnea (calculado mediante la escala de la mMRC), eran clasificados como GOLD D o fenotipo exacerbador tipo enfisema, y tenían mayor puntuación en el BODEx, en la escala DeCOPD y en la ERR.

Cabe destacar que de todos los pacientes que reingresaron en los 30 días tras el alta hospitalaria, el 62,6% estuvieron incluidos en la UCCRA ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 67: Variables cuantitativas relacionadas con el reingreso en los 30 días tras el alta**

<b>VARIABLE</b>	<b>Sin reingreso en los 30 días</b>	<b>Con reingreso en los 30 días</b>	<b>“p”</b>
Edad	72,3 ± 10,2	72,9 ± 9,5	0,553
FEV <sub>1</sub> (%)	49,4 ± 17,7	45,6 ± 15,5	0,039
Test broncodilatador (%)	11,2 ± 12,0	11,6 ± 11,0	0,739
IPA (paquetes-año)	55,0 (40,0)	60,0 (40,0)	0,115
Nº exacerbaciones totales	1,00 (3,00)	3,00 (5,00)	< 0,001
Hospitalarias	1,00 (2,00)	2,00 (4,00)	< 0,001
No hospitalarias	0,00 (0,00)	0,00 (1,00)	0,034
Días de estancia	5,00 (4,00)	8,00 (5,00)	< 0,001
BODEx	3,79 ± 2,19	5,25 ± 2,01	< 0,001
Comorbilidades (Charlson)	5,64 ± 2,01	6,35 ± 2,37	0,004
Índice de Karfnosky	79,8 ± 15,4	75,1 ± 15,3	0,004
DeCOPD	2,00 (2,00)	3,00 (2,00)	< 0,001
BAP-65	2,38 ± 0,89	2,45 ± 0,82	0,461

Descripción de las variables mediante media ± desviación estándar o mediante mediana y rango intercuartil entre paréntesis. 1<sup>er</sup>: primer; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IPA: índice paquetes-año.

Tabla 68. Variables cualitativas relacionadas con el reingreso en los 30 días tras el alta

VARIABLE	Sin reingreso en los 30 días	Con reingreso en los 30 días	"p"
Sexo			<0,001
Hombre	273 (73,0%)	86 (74,8%)	
Mujer	101 (27,0%)	29 (25,2%)	
mMRC			<0,001
0	22 (5,9%)	0 (0,0%)	
1	87 (23,5%)	13 (11,5%)	
2	109 (29,4%)	27 (23,9%)	
3	85 (22,9%)	30 (26,5%)	
4	68 (18,3%)	43 (38,1%)	
GOLD			<0,001
A	67 (18,0%)	5 (4,4%)	
B	66 (17,7%)	10 (8,8%)	
C	66 (17,7%)	12 (10,6%)	
D	173 (46,5%)	86 (76,1%)	
GesEPOC			<0,001
No agudizador	177 (47,3%)	23 (20,4%)	
Asma-EPOC	6 (1,6%)	0 (0,0%)	
Ag. enfisema	118 (31,6%)	49 (43,4%)	
Ag. bronquitis crónica	73 (19,5%)	41 (36,3%)	
Perfil bronquitis crónica	110 (29,4%)	30 (26,1%)	0,567
Tabaquismo			0,066
Nunca	9 (2,4%)	2 (1,8%)	
Activo	138 (37,0%)	29 (25,7%)	
Exfumador	226 (60,6%)	82 (72,6%)	
Comorbilidades CV	218 (58,3%)	68 (59,1%)	0,959
Colonización bacteriana	24 (6,4%)	20 (17,4%)	0,001
Esputo purulento	208 (55,6%)	69 (60,0%)	0,470
Inclusión en UCCRA	122 (32,6%)	72 (62,6%)	<0,001

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. 1<sup>er</sup>: primer; mMRC: escala de la disnea modificada de la *Medical Research Council*; Ag: agudizador; CV: cardiovasculares; UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios.



En las analíticas sanguíneas estudiadas (tabla 69), observamos que los enfermos que reingresaron a los 30 días tenían menor cifra de eosinófilos al ingreso ( $p$  0,023), cifras menores de hemoglobina al ingreso y al alta ( $p$  <0,05) y unos niveles más altos de urea al alta ( $p$  0,010) que aquellos que no lo hicieron.

Por otro lado, ni las distintas terapias farmacológicas en fase estable ni el tratamiento recibido durante el ingreso fueron diferentes entre la población que reingresó y la que no lo hizo, a excepción de la indicación de OCD o de la ventilación mecánica (BIPAP), que eran más frecuentes en los pacientes que sí reingresaron ( $p$  <0,05) (tabla 70).

**Tabla 69. Variables analíticas relacionadas con el reingreso en los 30 días tras el alta.**

<b>VARIABLE</b>	<b>Sin reingreso en los 30 días</b>	<b>Con reingreso en los 30 días</b>	<b>“p”</b>
Leucocitos ingreso ( $\mu$ l)	10.160 (6.160)	11.090 (7.085)	0,200
Leucocitos alta ( $\mu$ l)	9.360 (4.090)	9.580 (4.295)	0,998
Eosinófilos ingreso (%)	0,50 (1,20)	0,40 (0,75)	0,023
Eosinófilos alta (%)	0,20 (0,60)	0,10 (0,50)	0,066
Plaquetas ingreso ( $\mu$ l)	265.058 $\pm$ 113.662	251.817 $\pm$ 107.923	0,270
Plaquetas alta ( $\mu$ l)	268.354 $\pm$ 102.366	256.886 $\pm$ 108.190	0,304
Hemoglobina ingreso (g/dl)	13,80 $\pm$ 2,00	13,00 $\pm$ 2,40	0,001
Hemoglobina alta (g/dl)	13,10 $\pm$ 2,00	12,60 $\pm$ 2,10	0,021
Urea ingreso (mg/dl)	42,40 $\pm$ 23,70	47,9 $\pm$ 29,10	0,071
Urea alta (mg/dl)	54,60 $\pm$ 27,60	63,7 $\pm$ 33,70	0,010
PCR ingreso (mg/dl)	3,80 (7,15)	4,20 (6,77)	0,306
PCR alta (mg/dl)	0,97 (2,10)	0,99 (2,14)	0,931

Descripción de las variables mediante media  $\pm$  desviación estándar o mediante mediana y rango intercuartil entre paréntesis. 1<sup>er</sup>: primer; PCR: proteína C reactiva.

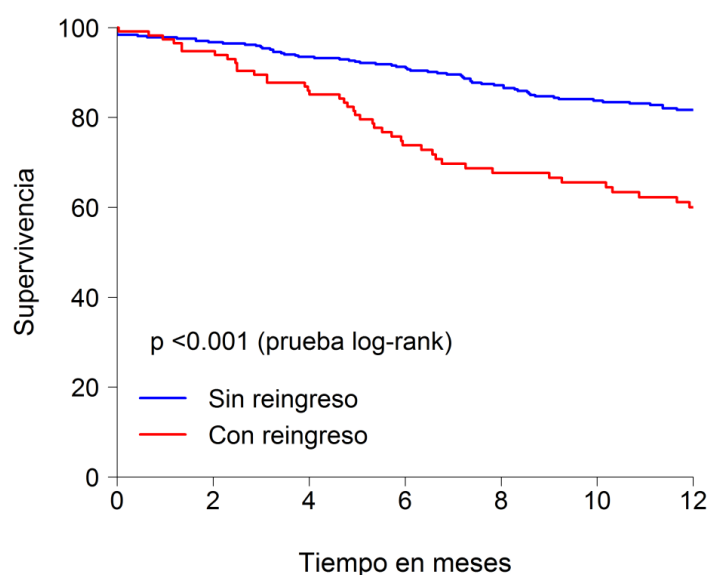
**Tabla 70. Variables terapéuticas relacionadas con el reingreso en los 30 días tras el alta**

<b>VARIABLE</b>	<b>Sin reingreso en los 30 días</b>	<b>Con reingreso en los 30 días</b>	<b>“p”</b>
Incumplimiento terapéutico	31 (8,3%)	11 (9,6%)	0,813
BIPAP	43 (11,6%)	24 (20,9%)	0,018
Oxigenoterapia	191 (51,1%)	92 (80,0%)	<0,001
<b>Tratamiento previo al ingreso</b>			
SABA o SAMA	268 (71,7%)	92 (80,0%)	0,098
Broncodilatación única	35 (9,4%)	10 (8,7%)	0,976
Broncodilatación doble	52 (13,9%)	15 (13,0%)	0,937
Triple terapia	277 (74,1%)	87 (75,7%)	0,826
Teofilina	70 (18,4%)	26 (22,6%)	0,433
Roflumilast	22 (5,9%)	8 (7,0%)	0,843
<b>Tratamiento durante el ingreso</b>			
Antibiótico	370 (98,9%)	114 (99,1%)	1,000
Corticoide sistémico	347 (92,8%)	111 (96,5%)	0,222
Antibiótico + corticoide	344 (92,0%)	110 (95,7%)	0,259

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. 1<sup>er</sup>: primer; BIPAP: presión positiva de la vía aérea a dos niveles; Agonista beta-2 de acción corta; SAMA: Antimuscarínicos de acción corta.

El estudio de la supervivencia de las dos poblaciones mediante la prueba log-rank, reflejado en la figura 17, mostró que ésta era menor en aquellos sujetos que reingresaron ( $p < 0,001$ ). El 33% de los pacientes que reingresaron en los primeros 30 días fallecieron en los 365 días posteriores al alta mientras que, en el caso de los pacientes que no reingresaron en los 30 primeros días, fallecieron el 14,7% ( $p < 0,001$ ).

**Figura 17. Supervivencia a los 365 días de los pacientes que reingresaron a los 30 días y los que no lo hicieron.**



## 7.2 Variables relacionadas con el reingreso en los 90 días tras el alta

De los sujetos incluidos en el estudio, el 37,4% reingresó en los 90 días tras el alta hospitalaria por una AEPOC. Tanto los pacientes que reingresaron, como los que no, eran en su mayoría varones (73%) y tenían una edad similar.

De las variables estudiadas en la población general (tablas 71-74) objetivamos que existían algunas que, de forma estadísticamente significativa, eran más frecuentes en los sujetos que reingresaron en los 90 días tras el ingreso. Estas fueron ( $p < 0,05$ ): mayor gravedad de la EPOC (medida mediante el  $FEV_1$ ), mayor número de exacerbaciones en los 12 meses previos al ingreso (sobre todo las hospitalizaciones), mayor estancia media hospitalaria durante el ingreso inicial, ser clasificados como GOLD D o fenotipo exacerbador tipo enfisema y tener confirmación de colonización bacteriana. También hubo diferencias en los estados del hábito tabáquico.

Además, en los pacientes que reingresaron era más frecuente tener un mayor índice de Charlson y una puntuación en el BODEx más alta ( $p < 0,05$ ) (tabla 71).

**Tabla 71. Variables cuantitativas relacionadas con el reingreso en los 90 días tras el alta**

<b>VARIABLE</b>	<b>Sin reingreso en los 90 días</b>	<b>Con reingreso en los 90 días</b>	<b>“p”</b>
Edad	72,6 ± 10,3	72,2 ± 9,8	0,647
FEV <sub>1</sub> (%)	50,4 ± 17,6	45,4 ± 16,3	0,002
Test broncodilatador (%)	11,1 ± 12,1	11,6 ± 11,3	0,696
IPA (paquetes-año)	55,0 (40,0)	60,0 (44,5)	0,395
Nº exacerbaciones totales	1,00 (2,00)	3,00 (4,00)	< 0,001
Hospitalarias	1,00 (2,00)	2,00 (3,00)	< 0,001
No hospitalarias	0,00 (0,00)	0,00 (1,00)	0,053
Días de estancia	5,00 (4,00)	7,00 (4,00)	< 0,001
BODEx	3,68 ± 2,20	4,91 ± 2,08	< 0,001
Comorbilidades (Charlson)	5,59 ± 1,94	6,17 ± 2,34	0,005
Índice de Karfnosky	79,9 ± 15,5	76,8 ± 15,3	0,032
DeCOPD	2,00 (2,00)	2,00 (1,00)	< 0,001
BAP-65	2,39 ± 0,91	2,40 ± 0,83	0,894

Descripción de las variables mediante media ± desviación estándar o mediante mediana y rango intercuartil entre paréntesis. 3<sup>er</sup>: tercer; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IPA: índice paquetes-año.

**Tabla 72. Variables cualitativas relacionadas con el reingreso en los 90 días tras el alta.**

<b>VARIABLE</b>	<b>Sin reingreso en los 90 días</b>	<b>Con reingreso en los 90 días</b>	<b>“p”</b>
<b>Sexo</b>			0,975
Hombre	224 (73,2%)	135 (73,8%)	
Mujer	82 (26,8%)	48 (26,2%)	
<b>mMRC</b>			<0,001
0	21 (6,9%)	1 (0,6%)	
1	70 (23,0%)	30 (16,7%)	
2	87 (28,6%)	49 (27,2%)	
3	72 (23,7%)	43 (23,9%)	
4	54 (17,8%)	57 (31,7%)	
<b>GOLD</b>			<0,001
A	60 (19,7%)	12 (6,6%)	
B	63 (20,7%)	13 (7,2%)	
C	54 (17,8%)	24 (13,3%)	
D	127 (41,8%)	132 (72,9%)	
<b>GesEPOC</b>			<0,001
No agudizador	165 (53,9%)	35 (19,3%)	
Asma-EPOC	5 (1,6%)	1 (0,6%)	
Ag. enfisema	80 (26,1%)	87 (48,1%)	
Ag. bronquitis crónica	56 (18,3%)	58 (32,0%)	
<b>Perfil bronquitis crónica</b>	92 (30,1%)	48 (26,2%)	0,421
<b>Tabaquismo</b>			0,021
Nunca	8 (2,6%)	3 (1,7%)	
Activo	118 (38,7%)	49 (27,1%)	
Exfumador	179 (58,7%)	129 (71,3%)	
<b>Comorbilidades CV</b>	183 (59,8%)	103 (56,3%)	0,503
Colonización bacteriana	20 (6,5%)	24 (13,1%)	0,022
Espujo purulento	169 (55,2%)	108 (59,0%)	0,469
Inclusión en UCCRA	90 (29,4%)	104 (56,8%)	<0,001

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. 3<sup>er</sup>: tercer; mMRC: escala de la disnea modificada de la *Medical Research Council*; Ag: agudizador; CV: cardiovasculares; UCCRA: unidad de cuidados continuados respiratorios ambulatorios.

Al estudiar los resultados de las analíticas sanguíneas vimos que los pacientes que reingresaron tenían una menor cifra de hemoglobina, tanto al ingreso como al alta ( $p < 0,05$ ). Por otro lado, en la población que ha reingresado a los 90 días también esta disminuido el porcentaje de eosinófilos al ingreso (tabla 73).

**Tabla 73. Variables analíticas relacionadas con el reingreso en los 90 días tras el alta**

VARIABLE	Sin reingreso en los 90 días	Con reingreso en los 90 días	“p”
Leucocitos ingreso ( $\mu$ l)	10.170 (6.400)	10.390 (6.625)	0,509
Leucocitos alta ( $\mu$ l)	9.390 (4.215)	9.550 (4.082)	0,692
Eosinófilos ingreso (%)	0,55 (1,20)	0,40 (0,95)	0,048
Eosinófilos alta (%)	0,20 (0,60)	0,20 (0,43)	0,412
Plaquetas ingreso ( $\mu$ l)	257.064 $\pm$ 104.427	269.973 $\pm$ 124.276	0,240
Plaquetas alta ( $\mu$ l)	264.968 $\pm$ 98.294	266.717 $\pm$ 112.583	0,863
Hemoglobina ingreso (g/dl)	13,80 $\pm$ 2,00	13,30 $\pm$ 2,30	0,008
Hemoglobina alta (g/dl)	13,20 $\pm$ 2,00	12,80 $\pm$ 2,00	0,038
Urea ingreso (mg/dl)	43,10 $\pm$ 24,20	44,70 $\pm$ 26,70	0,500
Urea alta (mg/dl)	55,80 $\pm$ 27,60	58,30 $\pm$ 32,20	0,392
PCR ingreso (mg/dl)	3,94 (7,22)	3,95 (6,43)	0,861
PCR alta (mg/dl)	1,01 (2,12)	0,90 (2,07)	0,300

Descripción de las variables mediante media  $\pm$  desviación estándar o mediante mediana y rango intercuartil entre paréntesis. 3<sup>er</sup>: tercer; PCR: proteína C reactiva.

Al analizar el tratamiento pautado, tanto en fase estable de la EPOC como durante el ingreso hospitalario, no hemos objetivado diferencias entre las poblaciones estudiadas. Sin embargo, sí vimos que la OCD era más pautada en los sujetos que reingresaron (73,8%) (tabla 74).

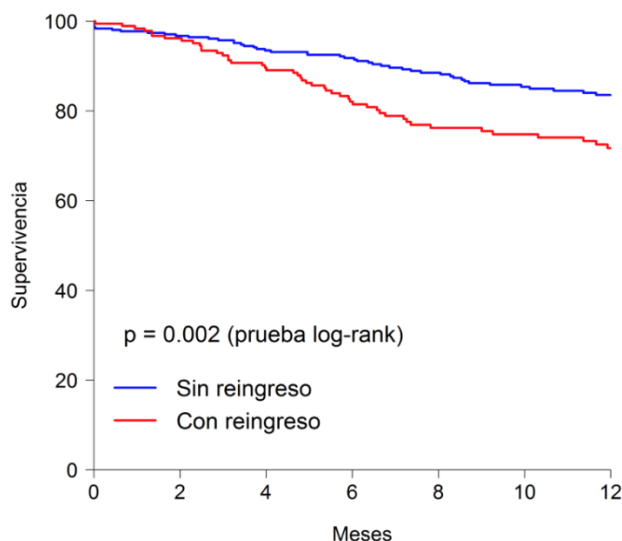
**Tabla 74. Variables terapéuticas relacionadas con el reingreso en los 90 días tras el alta**

VARIABLE	Sin reingreso en los 90 días	Con reingreso en los 90 días	"p"
Incumplimiento terapéutico	25 (8,2%)	17 (9,3%)	0,794
BIPAP	35 (11,5%)	32 (17,5%)	0,086
Oxigenoterapia	148 (48,4%)	135 (73,8%)	<0,001
Tratamiento previo al ingreso			
SABA o SAMA	217 (70,9%)	143 (78,1%)	0,099
Broncodilatación única	33 (10,8%)	12 (6,6%)	0,161
Broncodilatación doble	44 (14,4%)	23 (12,6%)	0,669
Triple terapia	221 (72,2%)	143 (78,1%)	0,179
Teofilina	53 (17,3%)	43 (23,5%)	0,122
Roflumilast	16 (5,2%)	14 (7,7%)	0,376
Tratamiento durante el ingreso			
Antibiótico	304 (99,3%)	180 (98,4%)	0,368
Corticoide sistémico	282 (92,2%)	176 (96,2%)	0,116
Antibiótico + corticoide	281 (91,8%)	173 (94,5%)	0,346

Descripción de las variables mediante frecuencias y porcentajes. 3<sup>er</sup>: tercer; BIPAP: presión positiva de la vía aérea a dos niveles; Agonista beta-2 de acción corta; SAMA: Antimuscarínicos de acción corta.

La supervivencia a los 365 días fue mayor en los sujetos que no reingresaron en los 90 días tras el alta comparada con la de aquellos que sí lo hicieron (85,0% versus 74,3%, p 0,005), como se muestra en la figura 18. La causa principal de éxitus fue la patología respiratoria (79,3%), siendo mayor en los sujetos que reingresaron.

**Figura 18. Supervivencia a los 365 días de los pacientes que reingresaron a los 90 días y los que no**



## **CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN**



## 1. DISCUSIÓN

Tras el análisis de los resultados obtenidos, observamos que la implantación de un programa de asistencia domiciliaria como la UCCRA es útil en la reducción de los reingresos a los 30 y a los 90 días de los pacientes con EPOC ingresados por una agudización. Además, la supervivencia de los pacientes incluidos en la UCCRA a los 365 días tras un ingreso hospitalario es superior a la de aquellos pacientes con esta patología y características clínicas similares, y que no han recibido dicha asistencia en domicilio.

Con el mismo objetivo de evitar **reingresos** tras una hospitalización por AEPOC, se han llevado a cabo distintos programas en HD para facilitar la precocidad de las altas, desarrollándose diversas estrategias orientadas a mejorar el manejo de la enfermedad, tanto por los pacientes como por los familiares, que incluyen estudios de TLM y AD. Existen múltiples trabajos, ensayos, revisiones al respecto. Uno de ellos es el llevado cabo por Hernando et al.<sup>336</sup> en el Servicio de Neumología del Hospital 12 de Octubre (Madrid), en el que se desarrolló un modelo de hospitalización a domicilio tras un ingreso por AEPOC. Éste se basaba en visitas por parte de enfermería hasta que el paciente era dado de alta de la hospitalización en el domicilio, y contaba con atención telefónica continua. Se realizó un seguimiento de los eventos producidos durante 90 días y coincidieron con nuestros resultados al objetivar una disminución de los reingresos.

Por otro lado, Hernandez y cols<sup>287</sup>, del Servicio de Neumología del Hospital Clínic de Barcelona, realizaron un estudio con el objetivo de disminuir los reingresos en pacientes que habían presentado una AEPOC. El número de pacientes en su trabajo fue menor que en el nuestro (un grupo de seguimiento convencional de 101 pacientes y un grupo de hospitalización a domicilio formado por 121 sujetos). En este último grupo, una enfermera especializada realizó seguimiento domiciliario durante ocho semanas, siendo el periodo más corto en nuestro análisis. Al contrario que en nuestro trabajo, en el que sí se consigue cumplir con el objetivo establecido, en el grupo de Hernández y cols<sup>287</sup> no hubo diferencias en cuanto a los reingresos, a pesar del seguimiento domiciliario.

Merece la pena mencionar el estudio realizado por Jurado Gámez et al.<sup>337</sup>, del Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba), entre cuyos objetivos estaba determinar si la realización de un control domiciliario precoz en pacientes con EPOC disminuía la tasa de reingresos en las cuatro semanas siguientes tras el alta hospitalaria por una

exacerbación. Realizaron un ensayo clínico controlado, en grupos paralelos, en el que incluyeron pacientes menores de 75 años, con diagnóstico de EPOC y sin comorbilidades graves y se compararon dos grupos (grupo control y grupo de intervención). El número de sujetos que se introdujeron en nuestro trabajo, en los dos grupos, fue mayor y no se limitó la inclusión en el mismo por una mayor edad o por las comorbilidades, como sí se hizo en el trabajo de Jurado Gamez et al<sup>337</sup>. Al igual que en el seguimiento establecido en nuestra UCCRA, una enfermera especializada realizó una visita domiciliaria tras el alta hospitalaria por una AEPOC, en la que supervisó el adecuado cumplimiento terapéutico, recogió información clínica, midió la saturación de oxígeno y realizó una espirometría (en nuestra AD no se realizó esta prueba). Los datos eran aportados en tiempo real al neumólogo quien, en función de los mismos, realizaba cambios terapéuticos en caso necesario. En nuestro trabajo, se podía también valorar al paciente en el Hospital de Día. Al contrario que en nuestros resultados, en el de Jurado Gámez et al<sup>337</sup> el control domiciliario precoz no disminuyó la tasa de reingresos durante los 30 primeros días con respecto a la actuación convencional. Debemos señalar que, en nuestro estudio, la probabilidad de que los enfermos con EPOC fueran susceptibles de inclusión en la AD mediante UCCRA era mayor en aquellos con más edad, mayor gravedad de la EPOC (peor FEV<sub>1</sub>) y con más comorbilidades, lo cual era predecible ya que son los pacientes considerados más frágiles.

Davies et al.<sup>285</sup> realizaron un ensayo controlado, aleatorizado y prospectivo, con seguimiento durante tres meses. En él incluyeron a 192 sujetos con EPOC, una exacerbación y criterios para una atención domiciliaria, e hicieron dos grupos de seguimiento: 100 pacientes al azar fueron seguidos mediante atención domiciliaria (llevada a cabo por una enfermera cualificada), y 50 mediante atención hospitalaria. Tras su análisis, vieron que no existían diferencias en la mortalidad entre los dos grupos y que los reingresos a los 3 meses tras el alta fueron del 37% y del 34% respectivamente. Así, vimos que la atención domiciliaria en los casos seleccionados, no aportaba ventajas ni en la supervivencia ni en el número de reingresos.

En el año 2012, Caplan et al.<sup>338</sup> realizaron un metaanálisis de 61 ensayos clínicos controlados aleatorios, donde compararon la hospitalización a domicilio (“hospital en el hogar”) con la hospitalización convencional en pacientes mayores de 16 años. Uno de sus objetivos, determinar si con la HD conseguían disminuir los reingresos, fue alcanzado.

En el trabajo de Hart et al.<sup>214</sup> realizado dentro del *European COPD Audit* en 2014, se analizó el riesgo de reingreso a los 90 días tras un ingreso hospitalario por AEPOC, entre otros objetivos. Determinaron que el reingreso en este periodo se relacionó con el número de hospitalizaciones previas, lo cual es equiparable a nuestros resultados ya que el número de agudizaciones previas es la variable de nuestra ERR con una capacidad predictiva aceptable. Esto es previsible y se confirma en las actualizaciones de las guías de práctica clínica de la EPOC (actualizaciones de 2017) en las que, el hecho de presentar un ingreso hospitalario, convierte al enfermo en un agudizador.

No sólo en los estudios de AD o de HD se han encontrado resultados favorables en cuanto a la disminución de los reingresos, ya que la TLM también tiene un papel importante y existen diversos trabajos propicios al respecto. En el estudio de teleasistencia realizado por Vitacca et al.<sup>323</sup> se analizó la reducción de hospitalizaciones en un grupo de pacientes respiratorios crónicos con necesidad de oxigenoterapia o VMNI en domicilio. De ellos, sólo 101 eran pacientes con EPOC. Al igual que nuestros resultados, mostraron un descenso de los ingresos hospitalarios si se realizaba intervención mediante teleasistencia.

En el estudio estudio “Proyecto Madrileño de EPOC Telemonitorizado (PROMETE)”<sup>324</sup> se hizo un análisis del uso de la TLM en 60 pacientes con EPOC grave y oxigenoterapia domiciliaria distribuidos en dos grupos (grupo de telemonitorización y grupo de seguimiento convencional). Sus autores determinaron que la telemonitorización, en los tres primeros meses de seguimiento, reducía hasta cuatro veces el número de ingresos hospitalarios por AEPOC. En esta misma línea, una revisión de la Cochrane determinó tras analizar diez ensayos controlados aleatorios, que la TLM producía una reducción en el número de ingresos de pacientes con EPOC<sup>326</sup>.

Años más tarde se publican los resultados del estudio PROMETE II<sup>339</sup>, que tenía como objetivo estimar la efectividad de una estrategia de telemonitorización domiciliaria en el manejo de pacientes con EPOC grave o muy grave en comparación con la práctica clínica habitual. La variable principal de estudio fue los cambios en el número de exacerbaciones graves, definidas como aquellas que dieron lugar a un ingreso hospitalario o a una visita al Servicio de Urgencias. Tras un seguimiento durante un año, con una población de 229 pacientes aleatorizados y divididos entre los 2 grupos, los autores concluyeron que la telemonitorización domiciliaria no redujo las visitas a Urgencias ni los ingresos hospitalarios en comparación con la práctica habitual.

Polisena et al.<sup>340</sup> publicaron una revisión sistemática de la literatura que comparó la TLM domiciliaria en la EPOC con la atención habitual. En ella, y tras una búsqueda exhaustiva, se incluyeron nueve estudios originales, seleccionándose a 858 pacientes para su inclusión en la revisión. Cuatro estudios compararon la telemonitorización domiciliaria con la atención habitual y seis ensayos controlados aleatorios compararon la asistencia telefónica con la atención habitual. Se objetivó que la TLM, incluyendo la telemonitorización domiciliaria y el soporte telefónico, reducía el número de hospitalizaciones.

Otro trabajo fue el llevado a cabo por Cruz y cols<sup>341</sup>, quienes analizaron nueve artículos mediante un metanálisis, y concluyeron que la telemonitorización domiciliaria era eficaz en la reducción de agudizaciones y hospitalizaciones tras una AEPOC. Por su parte, de Toledo et al.<sup>325</sup> también estudiaron el papel de la TLM para la atención crónica a pacientes con EPOC. Ellos detectaron un descenso de los reingresos (mayor en el grupo de intervención) pero, como en muchos de los anteriores trabajos, señalaron la necesidad de realizar más estudios.

Como podemos comprobar, existe disparidad en los resultados obtenidos ya que éstos dependen de la variabilidad metodológica que emplee cada grupo de trabajo. La presencia de una definición estandarizada de HD ayudaría a definir mejor el modelo y la metodología de los estudios posteriores. Además facilitaría la realización de indicadores de medida universales.

Al analizar la **supervivencia** de los pacientes que han precisado un ingreso hospitalario por AEPOC, nuestros resultados muestran una mayor supervivencia a los 365 días en el grupo de pacientes incluidos en el programa UCCRA. Hernando et al.<sup>336</sup> concluyeron en su estudio, que la supervivencia en el grupo de pacientes incluidos en la HD era mayor, si bien cabe destacar que en su estudio el periodo de seguimiento fue menor que el nuestro (90 días).

En la revisión que realizaron Caplan et al.<sup>338</sup> también se concluyó que la HD conseguía una reducción de la mortalidad. Por otro lado, en el trabajo de Hernandez y cols<sup>287</sup> no hubo diferencias en cuanto a la mortalidad, y en el de Jurado Gámez et al.<sup>337</sup>, no hubo evidencia de mortalidad al mes, un periodo de seguimiento también mucho menor que el nuestro.

En la revisión de la Cochrane<sup>326</sup>, tampoco se observaron diferencias en cuanto a la mortalidad, ni en la revisión realizada por Polisena et al.<sup>340</sup>, en cuyos resultados la mortalidad fue mayor en el grupo de soporte telefónico en comparación con la atención habitual. Kamei et al.<sup>342</sup>, realizaron una revisión sistemática y un metanálisis de estudios basados en la telemonitorización y la compararon con los efectos del tratamiento convencional en pacientes con EPOC grave y muy grave. Se identificaron nueve artículos originales y se incluyeron 550 participantes en el metanálisis. Analizaron, entre otras cosas, la mortalidad de los pacientes con EPOC y vieron que la telemonitorización domiciliaria no afecta la mortalidad de estos pacientes.

En nuestro proyecto no se ha realizado una medición en cuanto a la mejora de la calidad de vida ni se valoró el grado de satisfacción de los pacientes, algo a tener en cuenta y que se ha estudiado en diferentes trabajos. En la revisión de la Cochrane<sup>326</sup> sí se objetivó una mejora de la calidad de vida, y Polisena et al.<sup>340</sup> y en el estudio PROMETE<sup>324</sup> se vio que la implantación de la TLM en cuanto a la calidad de vida y la satisfacción de los pacientes, obtuvo los mismos o mejores resultados que la asistencia convencional. Cruz y colaboradores<sup>341</sup> también mostraron que la telemonitorización domiciliaria conseguía mejoras en la calidad de vida de los pacientes con EPOC. Por otro lado, McDowell y cols<sup>343</sup> realizaron un estudio de 6 meses de duración, en el que se incluyeron 110 pacientes con EPOC de moderada a grave y estudiaron el efecto de la telemonitorización con la atención habitual comparada con la atención habitual exclusivamente. Ellos concluyeron que la telemonitorización fue efectiva para mejorar la calidad de vida.

Otra de las variables estudiadas en muchos estudios y que tampoco analizamos en nuestro trabajo, es la **reducción de los costes** derivados de las AEPOC mediante la asistencia en domicilio. El descenso de los ingresos hospitalarios en pacientes con EPOC y la disminución de la estancia media, hace que la telemonitorización sea coste-efectividad, según muestran los resultados del trabajo de Caplan et al.<sup>338</sup>. Sin embargo, en el ensayo clínico realizado por McDowell et al.<sup>343</sup> no se objetivó que la atención domiciliaria con telemonitorización en pacientes EPOC lo fuera.

Los resultados obtenidos en los estudios de AD orientan a que esta asistencia no sólo es útil en la reducción de reingresos y en la disminución de la mortalidad de los pacientes con EPOC, sino que también produce una mejora en la calidad de vida y en la satisfacción de los pacientes, y por consiguiente, una reducción de los costes derivados de ello.

Otro de los objetivos planteados en los diferentes estudios es la reducción de la **estancia media hospitalaria**. Nuestros resultados indican la población de AD incluida en UCCRA no se vieron beneficiados con una estancia media menor que la de los pacientes no incluidos. Si analizamos las características de los dos grupos, vemos que los pacientes que fueron incluidos en el programa UCCRA tenían una edad superior, una mayor gravedad de la EPOC ( $FEV_1$  menor), mayor número de exacerbaciones, más comorbilidades cardiovasculares y mayor índice de Charlson y un peor índice de Karnofsky. De tal forma podemos justificar que la estancia media hospitalaria de estos pacientes debe ser mayor ya que se considerarían pacientes más graves y con más comorbilidades.

Aunque en nuestro estudio no se consiguió un descenso de la estancia media hospitalaria mediante el programa de AD, en otros trabajos sí se observó. Hernando et al.<sup>336</sup> analizaron por un lado la estancia media hospitalaria (2,82 días) y por otro la estancia media en domicilio (7,29 días), siendo ambas menores que en nuestra población incluida en nuestra UCCRA. Sin embargo, si realizamos una suma de las dos estancias medias (la hospitalaria y la domiciliaria), ésta sería mayor que la de nuestra serie. Además, los pacientes incluidos en su estudio presentaban una menor gravedad de la EPOC que los pacientes de nuestra serie ( $FEV_1$  del 52,40% versus 44,60%), con lo que podemos deducir que la gravedad de la EPOC es un factor determinante en la estancia media hospitalaria.

En el estudio de Jurado et al.<sup>337</sup> la estancia hospitalaria en el grupo de intervención fue de 10 días, mayor que en nuestra población lo cual se puede justificar porque los pacientes del grupo de intervención tenían peor estado funcional ( $FEV_1$  40,4%).

Díaz et al.<sup>277</sup>, realizaron un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado en grupos paralelos en el que se incluyeron 40 sujetos ingresados por AEPOC y que se asignaron en dos grupos (seguimiento convencional o mediante HD). O bjetivaron una disminución de la estancia media con su programa, y de 12,2 días que permanecían los pacientes ingresados (hospitalización convencional) pasaron a tener una estancia media de 9,2 días (4 días en el hospital y 5 en su domicilio,  $p < 0,05$ ). Si realizamos un análisis exhaustivo, vemos que los pacientes con peor situación funcional ( $FEV_1$ : 52,0%) eran los incluidos en la asistencia convencional y por tanto los que mayor estancia media tenían.

En el estudio PROMETE<sup>324</sup> se consiguió una disminución de los días de ingreso hospitalario de forma sustancial en el grupo de TLM comparado con el grupo que recibió AC. Cabe destacar que la gravedad de la EPOC de la población que recibió asistencia mediante TLM era mayor que la de nuestro grupo (FEV<sub>1</sub>: 38,30%), consiguiéndose de esta manera, resultados positivos.

De las **variables analíticas** estudiadas en la población total, objetivamos diferencias entre los pacientes que reingresaron en los primeros 30 días tras el alta y los que no ( $p < 0,05$ ). Los sujetos que reingresaron se caracterizaban por tener cifras menores de hemoglobina, plaquetas y eosinófilos. El hecho de que la eosinofilia en sangre periférica fuera significativamente mayor al inicio del ingreso en la población que posteriormente no reingresó puede llevarnos a pensar que el tratamiento con esteroides en los pacientes que tienen una mayor inflamación eosinofílica podría producir un beneficio y una reducción posterior del riesgo de reingreso. Por otro lado, reactantes de fase aguda, como la urea y la PCR, fueron mayores en el grupo de pacientes reingresadores, lo cual nos podría indicar que aquellos sujetos con más inflamación eran los más susceptibles a reingresar a los 30 días. En los casos que reingresaron en los 90 días posteriores al alta, dichas variables se mantuvieron a excepción de los valores de plaquetas y de PCR que fueron similares en ambos grupos.

En nuestro trabajo, la presencia de una pCO<sub>2</sub> elevada no se relacionó con el reingreso, sin embargo, B. Jurado et al.<sup>336</sup> evidenciaron que la hipercapnia era un factor importante para identificar un grupo con elevado riesgo de reingreso.

La gravedad de la **limitación al flujo aéreo** es uno de los factores que más influyen en el número de agudizaciones de los pacientes con EPOC, siendo el enfisema predictor de una mayor caída anual del FEV<sub>1</sub><sup>40</sup>. Nuestros casos que recibieron AD mediante el programa de AD UCCRA, presentaban una obstrucción severa al flujo aéreo (FEV<sub>1</sub>: 44,60%). Esta gravedad también se observó en el estudio PROMETE<sup>324</sup>, en el que se incluyeron pacientes con EPOC grave, y en el trabajo de Jurado y cols<sup>337</sup>, en el cual la obstrucción al flujo aéreo de los pacientes con EPOC incluidos en el grupo de intervención, también fue grave (FEV<sub>1</sub>: 40,4%;  $p: 0,15$ ). Hernando et al.<sup>336</sup> incluyeron casos con una obstrucción al flujo aéreo no tan grave (FEV<sub>1</sub>: 52,4%), y en el estudio de McDowell<sup>343</sup> los enfermos incluidos tenían un diagnóstico de EPOC moderado o grave. Davies y cols<sup>285</sup> seleccionaron pacientes más graves (FEV<sub>1</sub>: 36,1%) sin mejoría funcional tras ajuste de tratamiento y aumento de la broncodilatación.

Al realizar el análisis de los pacientes según las **clasificaciones de la EPOC**, vemos que la mayoría de los sujetos de AD incluidos en UCCRA eran clasificados como GOLD D y, según GesEPOC, el fenotipo más frecuente fue el agudizador tipo enfisema. Esta tendencia fue la habitual en toda la población incluida en el estudio excepto en aquellos pacientes del grupo de AC que eran subsidiarios de haber sido incluidos en UCCRA, en los cuales el fenotipo más frecuente fue el agudizador tipo bronquitis crónica. Por su parte, Jurado et al.<sup>337</sup> determinaron que un 55% de los pacientes incluidos en el grupo intervención eran clasificados, según la revisión de 2011 de GOLD, como estadios 3 y 4, y presentaban como media un FEV<sub>1</sub> de 40,4%.

Según nuestros datos, una mayor gravedad de la EPOC (determinada por un peor FEV<sub>1</sub>), ser clasificado como GOLD D o presentar un fenotipo exacerbador tipo enfisema son factores relacionados con el reingreso hospitalario tras una AEPOC. Esto es esperable y ya visto en otros estudios, ya que los pacientes con peor estado funcional y mayor gravedad de su patología pulmonar son los pacientes más susceptibles para presentar agudizaciones y, por tanto, reingresos<sup>3,34,227</sup>.

Por otro lado, si analizamos la **mortalidad** de la población en general vemos que, de forma estadísticamente significativa, fue mayor en los pacientes GOLD D (28,6%) y en los exacerbadores de tipo bronquitis crónica (43,0%). En el estudio de Jurado et al.<sup>337</sup> no se evidenció mortalidad en el primer mes de seguimiento. Díaz et al.<sup>277</sup> no objetivaron diferencias en cuanto a la mortalidad entre el grupo de atención a domicilio y atención convencional, si bien es cierto que en ambos casos se trataba de pacientes con una obstrucción moderada al flujo. Segrelles et al.<sup>326</sup> incluyeron en su trabajo casos clasificados como GOLD D (GOLD 2011) y con una obstrucción severa al flujo aéreo (FEV<sub>1</sub> de 39,1%). Durante el periodo de estudio de 7 meses, vieron una reducción en la mortalidad en el grupo que recibió TLM, comparado con el grupo de AC.

En relación con el **tratamiento farmacológico de la EPOC en fase estable**, la mayoría de los sujetos de nuestro estudio tenían pauta una triple terapia (LAM/LABA/ICS). Según la guía GesEPOC<sup>4</sup>, la base del tratamiento de la EPOC en fase estable son los broncodilatadores de larga duración pudiéndose añadir, en el caso de los pacientes con fenotipo agudizador con enfisema, ICS según el nivel de gravedad. Así pues, teniendo en cuenta esto y que la mayoría de los pacientes incluidos en el programa de AD son EPOC grave y fenotipo exacerbador tipo enfisema, es predecible



que la triple terapia fuera la pauta más habitual indicada en ellos. Estos resultados son similares a los encontrados en otros estudios, como el de Jurado y cols<sup>337</sup>. Sin embargo, ni el tratamiento durante la fase estable de la EPOC en la población general ni el tratamiento recibido durante el ingreso hospitalario, fueron factores determinantes o relacionados con un reingreso posterior en nuestro trabajo.

En el estudio EPOCONSUL<sup>344</sup>, observacional, de corte transversal, con reclutamiento prospectivo, y en el que se incluyeron historias clínicas de 4.508 pacientes durante 12 meses, el 22,6% de ellos fue clasificado como fenotipo exacerbador tipo bronquitis crónica y el 18,1% como exacerbador tipo enfisema. Al realizar un análisis del tratamiento que recibían los enfermos, vieron que el 49,1% tenían pauta triple terapia (LAMA+LABA+ICS).

Al realizar nuestro análisis, vimos que la **capacidad predictiva de reingresos** a los 30 y a los 90 días tras el alta por AEPOC del total de nuestra **ERR** no fue la esperada. En cuanto a la existencia de variables asociadas independientemente al reingreso hospitalario, nuestros resultados muestran que sólo el número de hospitalizaciones en los doce meses previos tienen una capacidad predictiva aceptable. En el estudio de B. Jurado et al.<sup>337</sup> fueron la edad y un valor elevado de la PaCO<sub>2</sub>.

García-Aymerich et al.<sup>345</sup>, realizaron un ensayo en el que evaluaron los efectos de una intervención asistencial sobre los **factores de riesgo de reingreso en la EPOC**. Para ello estudiaron durante un año a 113 pacientes con EPOC que habían presentado una exacerbación de su patología respiratoria precisando ingreso hospitalario, y los asignaron aleatoriamente en dos grupos: grupo de intervención (seguimiento mediante Atención Primaria y acceso a una enfermera especializada), o grupo de atención habitual. Se vio que en el grupo de intervención hubo mejores resultados en cuanto al conocimiento de la EPOC, la adherencia terapéutica y el reconocimiento precoz de la AEPOC, sugiriendo que estos factores pueden tener un papel importante en la prevención de las AEPOC graves que conllevan ingresos hospitalarios.

En el año 2005, se publicó el estudio MAG-1 en el que Escarrabill et al.<sup>346</sup>, analizaron las variables relacionadas con los reingreso a los 30 y 90 días y concluyeron que una mayor estancia media hospitalaria y una mayor edad aumentaba la probabilidad de ingreso, mientras que un mejor FEV<sub>1</sub>, el diagnóstico de la patología previo al ingreso y el tratamiento mediante oxigenoterapia crónica en el domicilio eran factores que disminuían la posibilidad de reingreso.

## 2. LIMITACIONES

Un obstáculo en la inclusión de pacientes en la UCCRA fue que, a pesar de tener diagnóstico de EPOC, algunos eran sujetos con una situación social que impedía el seguimiento en domicilio (como por ejemplo la ausencia de éste), o estaban en disposición de otro tipo de asistencia sociosanitaria (albergue o residencia), o rechazaron entrar en la UCCRA. La asistencia sanitaria era proporcionada por el personal especializado o cuidadores de cada centro, pero distinta a la que nosotros les aportábamos. Esto pudo haber aumentado el número de reingresos o visitas a Urgencias de estos pacientes, al no haber podido actuar en cada situación de agudización.

Otra de las limitaciones que encontramos al realizar el estudio y el posterior seguimiento por parte de la enfermería especializada, es la ausencia de asistencia en domicilio o atención telefónica las 24 horas del día ni los festivos. Dicha asistencia se realiza en un horario definido (de 8.00 a 20:00 horas de lunes a viernes), de tal forma que fuera de esta franja temporal los pacientes no tienen ni soporte humano ni telefónico. Esto hizo que, en determinadas ocasiones, el número de visitas al Servicio de Urgencias aumentara, con el consiguiente riesgo de reingreso.

Al observar otros estudios de AD, llama la atención la heterogeneidad de los distintos modelos empleados ya que cada uno de ellos aplica un programa de asistencia/hospitalización en el domicilio con los recursos de personal y material que dispone. Esto hace difícil extrapolar nuestro programa y sus resultados a otras áreas sanitarias, e incluso a otros países que dispongan de un sistema sanitario con estructura y gestión diferentes. Como hemos comentado previamente, la existencia de una definición estandarizada de AD y HD ayudaría a definir mejor el modelo y la metodología de los estudios posteriores.

Si hacemos un análisis de nuestra ERR completa vemos que ésta no ha demostrado tener una aceptable capacidad predictiva de reingresos. Objetivamos, por tanto, que algunos casos por la gravedad de la enfermedad podrían haberse beneficiado de la inclusión en la UCCRA, pero que no se hizo al no obtener una puntuación en la ERR suficiente o no ser frágiles. Tras el análisis de cada una de las variables de dicha escala para estudiar la capacidad predictiva de reingresos, vimos que sólo el número de hospitalizaciones previas era la única variable que tenía una capacidad predictiva aceptable.

Otra posible limitación es que, a pesar de tener una definición establecida de fragilidad, este valor está sujeto a la percepción o valoración subjetiva de cada uno de los neumólogos de hospitalización. Así pues, podríamos estar ante un sesgo de selección dependiente del médico analizador del caso. Por otro lado, debemos recordar que las visitas domiciliarias están realizadas por dos enfermeras, y aunque están especializadas y existen criterios de derivación al hospital establecidos al respecto, puede existir distinciones entre ellas (percepción de síntomas, manejo de los mismos, pautas de actuación) y conducir a un sesgo de intervención.

Cuando comparamos la población que entró en la UCCRA y la población que no lo hizo pero sí cumplía criterios para ello, observamos que hay diferencia poblacional importante en el tamaño de la muestra, siendo mayor en el grupo que recibió AD (129 versus 25). Esto es debido a que no se negó a ningún paciente su entrada en la UCCRA al considerarse una práctica clínica o sanitaria habitual que le proporcionaría un beneficio en el manejo de su enfermedad.

Otra limitación a la hora de hacer un análisis de los datos del análisis sanguíneo es que existen determinados valores (leucocitosis y eosinofilia) que podrían estar modificados por la medicación recibida previamente, bien antes del ingreso o durante el mismo (como por ejemplo el tratamiento con esteroides sistémicos y antibióticos).

### 3. APLICABILIDAD

Los resultados de nuestro estudio muestran que los sujetos que son incluidos en la UCCRA tras una hospitalización por AEPOC se benefician de una atención sanitaria de calidad en su domicilio mediante un programa de AD que facilita un mejor control y manejo de su enfermedad, al actuarse sobre la progresión de la patología y posibles agudizaciones posteriores. La reducción del número de exacerbaciones y reingresos que tienen estos sujetos conlleva una menor mortalidad.

Los Servicios de Neumología u otros en los que se implante este modelo de AD, pueden ver una disminución de los reingresos en los 30 días tras el alta hospitalaria en aquellos pacientes que han precisado un ingreso por exacerbación de EPOC. Así mismo, estos servicios verán aumentados los recursos humanos y materiales, y mejorarán su desarrollo y actividad investigadora aportando nuevos datos sobre el beneficio de los programas de AD. La disminución de los reingresos hospitalarios traerá consigo la reducción de los gastos sanitarios derivados de los mismos, produciendo un beneficio para el sistema sanitario.

Otra potencial aplicabilidad es la creación de hospitales de día y/o módulos de guardia de neumología, en aquellos servicios que no dispongan de ellos, con el objetivo de, entre otros, dar asistencia a pacientes que requieran una valoración urgente de su AEPOC.

Un reto futuro pasaría por la creación de indicadores de gestión de medida y control, y cuestionarios de satisfacción de la calidad percibida por el paciente, más estandarizados. Mediante éstos podríamos obtener mejoras en los programas de AD, con el consiguiente beneficio para la salud de los pacientes y la gestión sanitaria.

Al igual que se ha implantado la UCCRA en el Servicio de Neumología, otros servicios hospitalarios con pacientes con características clínicas similares y en disposición de recursos humanos y materiales necesarios, podrían establecer dicho programa de atención a domicilio.

## **CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

Tras la realización y análisis de nuestro estudio, podemos concluir que:

1. Un sistema de AD, mediante nuestro programa UCCRA, es útil para la reducción de reingresos y aumento de la supervivencia de pacientes con EPOC fenotipo agudizador o frágiles que han precisado un ingreso hospitalario por exacerbación.
2. La reducción de la estancia media hospitalaria en programas en los que se incluyan a pacientes con EPOC grave, agudizadores frecuentes y aquellos considerados como frágiles, no es siempre un objetivo alcanzable.
3. La inflamación eosinofílica puede jugar un papel importante a la hora de predecir reingresos tras una exacerbación, si bien podríamos pensar que el tratamiento con esteroides sistémicos en estos pacientes sería beneficioso.
4. Los pacientes con mayor gravedad de la EPOC, medida por un menor FEV<sub>1</sub>, y aquellos clasificados como GOLD D o los fenotipos exacerbadores según GesEPOC, son los que tiene más riesgo de reingresar.
5. Ni el tratamiento habitual de los pacientes EPOC incluidos en la UCCRA en fase estable (triple terapia) ni el tratamiento recibido durante el ingreso hospitalario (corticoides sistémicos y/o antibiótico) se han relacionado con el reingreso ni con una mayor supervivencia de los enfermos.
6. La capacidad predictiva de reingresos a los 30 y a los 90 días tras el alta por AEPOC de nuestra ERR no es buena. La única variable con una capacidad predictiva aceptable es el número de hospitalizaciones en los 12 meses previos.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica SEPAR-ALAT. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2008;44:271-81.
- 2- Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004; 23: 932-46. Fe de erratas en: Eur Respir J. 2006;27:242.
- 3- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global (GOLD 2016). Disponible en <http://goldcopd.org/>.
- 4- Miravilles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. Arch Bronconeumol. 2014; 50(Supl 1):1-16.
- 5- Henke MO, Shah SA, Rubin BK. The role of airway secretions in COPD-clinical applications. COPD. 2005;2:377-90.
- 6- Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM, Bengali ZK. The definition of emphysema: report of a National Heart, Lung and Blood Institute, Division of Lung Diseases, Workshop. Am Rev Respir Dis. 1985;132:182-185.
- 7- Buist AS, Calverley PMA. COPD: current concepts and future prospects. Eur Respir Rev. 1996;6:249-294.
- 8- Thurlbeck WN. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med 1990;97:6-10.
- 9- Soriano JB, Miravittles M. Datos epidemiológicos de EPOC en España. Arch Bronconeumol. 2007;43(supl.1):2-9.
- 10- Kohansal R, Martínez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:3-10.
- 11- Larsson ML, Loi HM, Meren M, Pölluste J, Magnusson A, Larsson K, et al. Passive smoking and respiratory symptoms in the FinEsS Study. Eur Respir J. 2003;21:672-6.
- 12- Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R, Ezzali M, Viegi G; Forum of International Respiratory Studies (FIRS). Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. Proc Am Thorac Soc. 2008;5:577-90.
- 13- Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Vilar J, Ramirez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J.

- Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27:542-6.
- 14- Rodriguez E, Ferrer J, Martí S, Zock JP, Plana E, Morell F. Impact of occupational exposure on severity of COPD. *Chest*. 2008;134:1237-43.
- 15- Menezes AMB, Hallal PC, Pérez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño M, Lopez V, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. 2007;30:1180-5.
- 16- Antó JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2001;17:982-994.
- 17- Gold DR, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH and Dockery DW. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med*. 1996;335:931-7.
- 18- Miravittles M, Sobradillo V, Villasante C, Gabriel R, Masa JF, Jiménez CA, et al. Estudio epidemiológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España (IBERPOC): reclutamiento y trabajo de campo. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:152-8.
- 19- Sobradillo-Peña V, Miravittles M, Jiménez C.A, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio epidemiológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España (IBERPOC): prevalencia de síntomas respiratorios crónicos y limitación del flujo aéreo. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:159-66.
- 20- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*. 1995;8:1398-420.
- 21- Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Viejo J.L, Masa J.F, Gabriel R, et al. Characteristics of a population of COPD patients identified from a population-based study. Focus on previous diagnosis and never smokers. *Respir Med*. 2005;99:985-95.
- 22- Sobradillo-Peña V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981-9.
- 23- Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863-8.
- 24- Ancochea J, Badiola C, Duran-Taulería E, García-Río F, Miravittles M, Muñoz L, et al. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:41-47



- 
- 25- Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Duran Tauleria E, Muñoz L, et al. Recent trends in COD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J*. 2010;36:758-65.
- 26- Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Muñoz L, Sánchez G, Sobradillo V, et al. Infradiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres: cuantificación del problema, determinantes y propuestas de acción. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:223-9.
- 27- Alfageme I, de Lucas P, Ancochea J, Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Nuevo estudio sobre la prevalencia de la EPOC en España: resumen del protocolo EPISCAN II, 10 años después de EPISCAN. *Arch. Bronconeumología*. Articles in press. Aceptado 17 mayor 2018.
- 28- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2163-96.
- 29- Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366:1875-81.
- 30- Schirnhöfer L, Lamprecht B, Vollmer WM, Allison MJ, Studnicka M, Jensen RL, et al. Results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest*, 2007;131:29-36.
- 31- Jensen HH, Godtfredsen N, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD in a Danish population study. *Eur Respir J*. 2006;28:781-5.
- 32- McGarvey LP, Magder S, Burkhardt D, Kesten S, Liu D, Manuel RC, et al. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFTCOPD trial findings and recommendations. *Respir Med*. 2012;106:515-21.
- 33- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:e442.
- 34- Cho KH, Kim YS, Nam CM, Kim TH, Kim SJ, Han KT, et al. The association between continuity of care and all-cause mortality in patients with newly diagnosed obstructive pulmonary disease: A population-based retrospective cohort study, 2005-2012. *PLoS One*. 2015;10:e0141465.
- 35- Granda-Prive JI, Solano-Reina S. Mortalidad en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arce Bronconeumol*. 2016;52:407-408.

- 36- López Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016;21:14-23.
- 37- Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of survival in COPD: More than just the FEV<sub>1</sub>. *J Respir Med*. 2008;102(Suppl1):S27-35.
- 38- Rim Shin T, Oh YM, Hun Park J, Sung Lee K, Oh S, Ryoung Kang D, et al. The prognostic value of residual volume/total lung capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci*. 2015;30:1459-65.
- 39- Martinez CH, Chen YH, Westgate PM, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. COPDGene Investigators. Relationship between quantitative CT metrics and health status and BODE in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67:399-406.
- 40- Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, et al. Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:44-52.
- 41- Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005-12.
- 42- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54:581-6.
- 43- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbation and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
- 44- Tashkin DP. Smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36:491-507.
- 45- Ortega Ruiz F, Díaz Lobato S, Galdiz Iturri JB, García Río F, Güell Rous R, Morante Veleze F, et al. Oxigenoterapia continua domiciliaria. Normativa SEPAR. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:185-200.
- 46- European Respiratory Society. *European Lung White Book*: Huddersfield, *European Respiratory Society Journals, Ltd*; 2003.
- 47- De la Fuente Cid R, González Barcala FJ, Pose Reino A, Valdés Cuadrado I. Enfermedad obstructiva crónica, un problema de salud pública. *Rev Clin Esp*. 2006;206:442-3.
- 48- National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases*. Bethesda, Maryland: US Department of

- Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Accessed at: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>; 2009.
- 49- Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz CA, Fernández-Fau L, Viejo JL, et al. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in Spain: estimation from a population-based study. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:72-9.
- 50- García-Ruiz AJ, Leiva-Fernández F, Martos-Crespo F, Montesinos AC, Padros-Torres D, et al. Utilización de recursos y costes directos sanitarios de la EPOC en Atención Primaria de Salud (estudio EPOC-AP). *Rev Esp Econ Salud*. 2003;2:176-81.
- 51- Miravittles M, Figueras M. El coste de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España. Opciones para una optimización de recursos. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:388-93.
- 52- Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R on behalf of the DAFNE study group. Cost of chronic bronchitis and COPD. A 1-year follow-up study. *Chest*. 2003;123:784-91.
- 53- Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004;364:709-21.
- 54- Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:16-27.
- 55- Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2445-54.
- 56- Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys*. 2005;43:167-88.
- 57- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2645-53.
- 58- Retamales I, Elliott WM, Meshi B, Coxson HO, Pare PD, Sciurba FC, et al. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:469-73.
- 59- Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59:574-80.
- 60- Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax*. 2006;61:17-22.
- 61- Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Elevated

- plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1008-11.
- 62- Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor- $\alpha$  levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(5 Pt 1):1453-5.
- 63- Dietrich M, Block G, Benowitz NL, Morrow JD, Hudes M, Jacob P III, et al. Vitamin C supplementation decreases oxidative stress biomarker f2-isoprostanes in plasma of nonsmokers exposed to environmental tobacco smoke. *Nutr Cancer*. 2003;45:176-84.
- 64- Dietrich M, Block G, Hudes M, Morrow JD, Norkus EP, Traber MG, et al. Antioxidant supplementation decreases lipid peroxidation biomarker F(2)-isoprostanes in plasma of smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11:7-13.
- 65- Vernooy JH, Kucukaycan M, Jacobs JA, Chavannes NH, Buurman WA, Dentener MA, et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1218-24.
- 66- Agustí AG, Sauleda J, Miralles C, Gómez C, Togores B, Sala E, et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:485-9.
- 67- O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD* 2007;4:225-36.
- 68- O'Donnell DE, Laveneziana P, Ora J, Webb KA, Lam YM, Ofir D. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax*. 2009;64:216-23.
- 69- Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol*. 2009;106:1902-8.
- 70- Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax*. 2004;59:992-6.
- 71- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1:1645-48.
- 72- Rodríguez JM, Ramos P, de Miguel J. Concepto. Historia natural de la EPOC. Biblioteca EPOC. Concepto y patogenia. Madrid: Ergon; 2004.p1-25.
- 73- Nishimura K, Izumi T, Tsukumo M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-years

- survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121:1434-40.
- 74- Sanchís Aldás J, Cásan P, Castillo-Gómez J, González-Mangado N, Palenciano Ballesteros L, Roca Torrent J. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol*. 1998;25:132-42.
- 75- US Preventive Service Task Force recommendation statement. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry. *Ann Intern Med*. 2008;148:529-34.
- 76- Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J*. 2003;22:268-73.
- 77- Mannino DM, Buist AS, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax*. 2007;62:237-41.
- 78- Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J*. 2002;20:117-22.
- 79- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Guía GOLD 2017:10.
- 80- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Guía GOLD 2019.
- 81- Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:598-604.
- 82- Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45(Supl 5):27-34.
- 83- Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:332-8.
- 84- Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Donat SY, Catalan SP, Agramunt LM, Ballestin VJ, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*. 2011;140:1130-7.
- 85- Patel BD, Coxson HO, Pillai SG, Agusti AG, Calverley PM, Donner CF, et al. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:500-5.
- 86- Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, Farrero E, Basagana X, Gayete A, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*. 2011;66:430-7.
- 87- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jordi R, Miravittles M. Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:645-59.

- 88- Soler-Cataluna JJ, Rodriguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? *COPD*. 2010;7:276-84.
- 89- Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:662-71.
- 90- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009;64:728-35.
- 91- Boulet LP, Lemiere C, Archambault F, Carrier G, Descary MC, Deschesnes F. Smoking and asthma: clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation. *Chest*. 2006;129:661-8.
- 92- Contoli M, Baraldo S, Marku B, Casolari P, Marwick JA, Turato G, et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:830-7.
- 93- De Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Anto JM, Kunzli N, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:32-9.
- 94- Miravittles M. The overlap síndrome between asthma and COPD: implications for management. *Hot Topics Respir Med*. 2011;16:15-20.
- 95- Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res*. 2011;12:127.
- 96- Studio COPD-Gene (COPD Genetic Epidemiology). Referencia: <http://www.copdgene.org/publications>
- 97- Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest*. 2003;124:474-81.
- 98- American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema, a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1962;85:762-8.
- 99- Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest*. 2011;140:626-33.
- 100- Montes de OM, Halbert RJ, Lopez MV, Perez-Padilla R, Talamo C, Moreno D, et al. Chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J*. 2012;40:28-36.

- 101- Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:400-7.
- 102- Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:591-7.
- 103- Grydeland TB, Thorsen E, Dirksen A, Jensen R, Coxson HO, Pillai SG, et al. Quantitative CT measures of emphysema and airway wall thickness are related to  $D_LCO$ . *Respir Med*. 2011;105:343-51.
- 104- Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011;261:274-82.
- 105- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(6):324–335.
- 106- Agustí AG, Calverley P, Celli B, Coxson H, Edwards L, Lomas D. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research*. 2010;11:122-36.
- 107- Ancochea J, Coordinador científico. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud, 2009. Ministerio de Sanidad y Política Social.
- 108- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103:692-9.
- 109- Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, Wilson KC, Agustí A, Criner GJ, et al. ATS/ERS Task Force for COPD Research. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *Eur Respir Rev*. 2015;24:159-172.
- 110- Drazen JM, Fabbri LM. Ageing and multimorbidity. *Eur Respir J*. 2014;44:557.
- 111- Farner R, Cruz T, López-Giraldo A, Agustí A. Network medicine, multimorbidity and the lung in the elderly. *Eur Respir J*. 2014;44:775-788.
- 112- Divo MJ, Martínez CH, Mannino DM. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur Respir J*. 2014;44:1055-1068.
- 113- De Torres JP, Marín JM, Casanova C, Cote C, Carrizo S, Córdoba-Lanus E, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:913-919.

- 114- Díez Manglano J, Bernabeu-Wittel M, Escalera-Zalvide A, Sánchez- Ledesma M, Mora-Rufete A, Nieto-Martín D, et al; en representación de los investigadores del proyecto PROFUND. Comorbilidad, discapacidad y mortalidad en pacientes pluripatológicos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Clin Esp*. 2011;211:504-10.
- 115- Almagro P, Salvadó M, García-Vidal C, Rodríguez-Carballeira M, Delgado M, Barreiro B, et al. Recent improvement in long-term survival after a COPD hospitalisation. *Thorax*. 2010;65:298-302.
- 116- Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al. Spanish Society of Internal Medicine. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: The EPOC en Servicios de Medicina Interna (SEMI) study. *Chest*. 2012;142:1126-33.
- 117- Divo M, Cote C, De Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Critic Care Medicine*. 2012;186(2): 155-61.
- 118- Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, Boixeda R, Alonso M, Barreiro B, et al; Working Group on COPD, Spanish Society of Internal Medicine. Short- and médium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest*. 2013;10:1328-78.
- 119- Miller J, Edwards LD, Agustí A, Per Bakke P, Calverley MA, Celli B, et al. Comorbidity systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. *Respir Med*. 2013;107:1376-84.
- 120- De Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-Gonzalez Moro JM, Fernandez Frances J, Vaquero Lozano J, Bellon-Cano JM, et al. CONSISTE study group. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:679-86.
- 121- Barba R, García de Casasola G, Marco J, Emilio Losa J, Plaza S, Canora J, et al. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: a readmission prognosis factor. *Curr Med Res Opin*. 2012;28:617-22.
- 122- Martínez-Rivera C, Portillo K, Muñoz-Ferrer A, Martínez-Ortiz ML, Molins E, Serra P, et al. Anemia is a mortality predictor in hospitalized patients for COPD exacerbation. *COPD*. 2012;9:243-50.



- 123- Sánchez-Lora FG, Amorós Martínez F, García Ordóñez MA, Custardoy Olavarrieta J. EPOC y trastornos endocrinometabólicos. *Rev Clin Esp.* 2007; 207:33-9.
- 124- Celli BR, Cole CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1005-12.
- 125- Entrenas Costa LM, Fernández de Córdoba, Gamero J. Comorbilidad en la EPOC. Inflamación, efectos sistémicos y comorbilidad. Madrid: Ergon 2008:81-113.
- 126- Rabec C, de Lucas Ramos P, Veale D. Complicaciones respiratorias de la obesidad. *Arch Bronconeumol* 2011;47:252-61.
- 127- Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology.* 2015;20:1160-71.
- 128- Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. Clinical guideline 76. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009.
- 129- Adherencia terapéutica: estrategias prácticas de mejora. Notas Farmacoterapéuticas. Áreas 1, 2, 3, 5 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. 2006;13(8).
- 130- Plaza V, López-Viña A, Entrenas LM, Fernández Rodríguez C, Melero C, Pérez-Llano L, et al. Differences in Adherence and Non-Adherence Behaviour Patterns to Inhaler Devices Between COPD and Asthma Patients. *COPD.* 2016;20:1-8.
- 131- Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas LM, Pérez de Llano L, et al. Validation of the "Test of the Adherence to Inhalers" (TAI) for asthma and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2016;29:142-52.
- 132- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). 2017;4:81-108.
- 133- Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ.* 2000;320:1297-303.
- 134- Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. The Lung Health Study. *JAMA.* 1994;272:1497-505.

- 135- Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schoeten JP, Postma DS, Pride NB et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 1999;340:1948-53.
- 136- Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353:1819-23.
- 137- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1543-54.
- 138- O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, Mahler DA, Webb KA, Kalberg CJ, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest.* 2006;130:647-56.
- 139- Donohue JF, Kalberg C, Shah P, Beerahee M, Mehta R, Gunawan R et al. Dose response of umeclidinium administered once or twice daily in patients with COPD: a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Pharmacol* 2014;54:1214-20.
- 140- Chowdhury BA, Seymour SM, Michele TM, Durmowicz AG, Liu D, Rosebraugh CJ. The risks and benefits of indacaterol--the FDA's review. *N Engl J Med* 2011;365(24):2247-9.
- 141- Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987;91(6):804-7.
- 142- Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD001495.
- 143- Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P, Segreti A, Proietto A, Picciolo S, et al. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respir Med.* 2013;107:848-53.
- 144- Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10(10):CD010177.

- 
- 145- Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta<sub>2</sub>-agonist, versus twice-daily beta<sub>2</sub>-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD010139.
- 146- Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, De Salvo MC, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:697-714.
- 147- Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8:479-501.
- 148- Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):Cd006101.
- 149- Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7(7):CD009285.
- 150- Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM, et al. Investigadores de POET-COPD. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364:1093-103.
- 151- Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013;1:524-33.
- 152- Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta<sub>2</sub>-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23:257-67.
- 153- Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, FowlerTaylor A, Maitra S, Thach C, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:1068-79.
- 154- Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, T, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374:2222-34.
- 155- Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual

- bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013;1:199-209.
- 156- Ram FS, Jones PW, Castro AA, De Brito JA, Atallah AN, Lacasse Y, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD003902.
- 157- ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest*. 2001;119:1661-70.
- 158- Zacarias EC, Castro AA, Cendon S. Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting inhaled beta2-agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Bras Pneumol*. 2007;33:152-60.
- 159- Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD001288.
- 160- Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest*. 1996;109:1156-62.
- 161- Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, Parenti CM, Duane PG, Kuskowski M, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:174-8.
- 162- Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7(7):CD002991.
- 163- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
- 164- Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med*. 2010;123:1001-6.
- 165- Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Investigadores de WISDOM. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014;371:1285-94.
- 166- Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, Kirsten A, Magnussen H, Rodriguez-Roisin R, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive

- pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2016;4:390-8.
- 167- Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9(9):CD006829.
- 168- Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8(8):CD006826.
- 169- Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. SUMMIT investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1817-26.
- 170- Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, New J, Gibson JM, McCorkindale S, et al. Salford Lung Study Investigators. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med*. 2016;375:1253-60.
- 171- Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:741-50.
- 172- Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax*. 2008;63:592-8.
- 173- Jung KS, Park HY, Park SY, Kim SK, Kim YK, Shim JJ, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med*. 2012;106:382-9.
- 174- Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med*. 2012;106:91-101.
- 175- Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, Chang CL, Bremner P, Day P, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70:519-27.

- 176- Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD*. 2016;13:1-10.
- 177- Singh D, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long- acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:963-73.
- 178- Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol*. 2011;163:53-67.
- 179- Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:685-94.
- 180- Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:695-703.
- 181- Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:857-66.
- 182- Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder PG, Van't Veer NE, Ermens AA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double- blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2014;2:361-8.
- 183- Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365:689-98.
- 184- Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest*. 2004;125:2011-20.
- 185- Fiore A, Uyeki T, Broder K, Finelli L, Euler G, Singleton J, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:1-52.

- 
- 186- Recommended adult immunization schedule. Centers for Disease Control and Prevention. United States, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60:1-4.
- 187- Stockley RA, Edgar RG, Pillai A, Turner AM. Individualized lung function trends in alpha-1-antitrypsin deficiency: a need for patience in order to provide patient centered management? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1745-56.
- 188- Cazzola M, Calzetta L, Page C, Jardim J, Chuchalin AG, Rogliani P, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2015;24:451-61.
- 189- Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD001287.
- 190- Schildmann EK, Remi C, Bausewein C. Levodropropizine in the management of cough associated with cancer or nonmalignant chronic disease a systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2011;25:209-18.
- 191- Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1877-80
- 192- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Informe 2017 de la Iniciativa Global para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Resumen Ejecutivo de GOLD . *Arch Bronconeumol*. 2017;53:128-149.
- 193- A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. *JAMA* 2000;28:3244-54. No hay autores listados.
- 194- Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2007;131:4S-42S.
- 195- Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel NN, Make B, Hokanson JE, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPDGene Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:414-20.
- 196- Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest*. 2010;138:179-87.

- 197- McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, Esterman A, Ellis EE, Catcheside PG, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2009;64:561-6.
- 198- Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:325-31.
- 199- Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD000998.
- 200- Levy MH, Adolph MD, Back A, Block S, Codada SN, Dalai S, et al. Palliative care. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10:1284-309.
- 201- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196-204.
- 202- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease (ECLIPSE). *N Engl J Med*. 2010;16:1128-38
- 203- Donaldson GC, Law M, Kowlessar B, Singh R, Brill SE, Allinson JP, et al. Impact of Prolonged Exacerbation Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:943-50.
- 204- Soler JJ, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiñá M. The impact of COPD on hospital resources: the specific burden of COPD patients with high rates of hospitalization. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:375-81.
- 205- Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sanchez-Agudo L, Nicolu J, Segú JL. EOLO study group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistics regression analysis. *Respiration*. 2000;67:495-501.
- 206- Miravittles M. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin Pulm Med*. 2002;9:191-197.
- 207- Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000;117:1345-1352.
- 208- Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J*. 2011;37:508-15.



- 
- 209- Piquet J, Chavaillon JM, David P, Martin F, Blanchon F, Roche N. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2013;42:946-55.
- 210- Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the American Thoracic Society*. 2013;10:81-9.
- 211- Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax*. 2011;66:585-90.
- 212- Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*. 2002;287:345-55.
- 213- Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J*, 2005;26:234-41.
- 214- Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Castro-Acosta A, Studnicka M, Kaiser B, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J*. 2016;47:113-21.
- 215- Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacaín R, Álvarez-Sala JL, Massa JF, et al. Exacerbations impair quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A two-years follow-up study. *Thorax*. 2004;59:387-95
- 216- Miravittles M, Anzueto A, Legnani D, Forstmeier L, Fargel M. Patient's perception of exacerbation of COPD- the PERCEIVE study. *Respir Med*. 2007;101:453-60.
- 217- Quint JK, Baghai-Ravary R, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between depression and exacerbation in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:53-60.
- 218- Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, Borbeau J. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:396-401.
- 219- Hurst JR, Perera W, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:71-8.
- 220- Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbar RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2010;137:1091-7.

- 221- Hopkinson NS, Tennant RC, Dayer MJ, Swallow EB, Hansel TT, Moxham J, et al. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Resp Res.* 2007;8:25.
- 222- Indicadores y datos de las tecnologías de la información y comunicación en la educación en Europa y España. Instituto de Tecnologías Europeas (ITE), Departamento de proyectos europeos. Disponible en: [www.ite.educacion.es](http://www.ite.educacion.es), último acceso julio 2018.
- 223- Soler JJ. Coste de la infección en la EPOC. *Rev Esp Quimioterap.* 2004;17:11-4.
- 224- Soler-Cataluña JJ, Calle M, Cosío BG, Marín JM, Monso E, Alfageme I. Estándares de calidad asistencial en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:361-2.
- 225- Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections of airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1114-21.
- 226- Martínez C, Izquierdo J, Morera J. Manejo de las exacerbaciones de la EPOC. En: Lucas P, Peces-Barba G, eds. *Enfermedad pulmonar Obstructiva Crónica*. EDITOR, SA. 2001:133-159.
- 227- White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2003;58:73-80.
- 228- Beckham JD, Cadena A, Lin J, Piedra PA, Glezen WP, Greenberg SB, et al. Respiratory viral infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect.* 2005;50:322-30.
- 229- Rosell A, Monso E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2005;165:891-7.
- 230- Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest.* 1999;116:40-6.
- 231- Zalacain R, Sobradillo V, Amilibia J, Barron J, Achotegui V, Pijoan JI, et al. Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1999;13:343-8.

- 232- Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J*. 1997;10:1064-71.
- 233- Groenke L, Disse B. Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? *The Lancet Respiratory medicine*. 2015;3:e26.
- 234- Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:48-55.
- 235- Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri NP, Roggeri A, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1646-1652.
- 236- Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Mamary AJ, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2012;367:913-21.
- 237- Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;29:1224-38.
- 238- Shorr AF, Sun X, Johannes RS, Yaitanes A, Tabak YP. Validation of a novel risk score for severity of illness in acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2011;140:1177-118D.
- 239- Quintana JM, Esteban C, Unzueta A, Garcia-Gutierrez S, Gonzalez N, Barrio I, et al. IRYSS-COPD group. Predictive score for mortality in patients with COPD exacerbations attending hospital emergency departments. *BMC Med*. 2014;12:66.
- 240- Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006;4:101-24.
- 241- Bafadhel M, Davies L, Calverley PM, Aaron SD, Brightling CE, Pavord ID. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. *Eur Respir J*. 2014;44:789-91.
- 242- Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2223-31.
- 243- Pascoe S, Locantore N, Dransfield M, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate

- to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3:435-42.
- 244- Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agusti A, Paggiaro P, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:523-5.
- 245- Carrera M, Sala E, Cosio BG, Agusti AG. Hospital treatment of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: an evidence-based review. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:220-9.
- 246- Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD010257.
- 247- Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J*. 2012;39:1354-60.
- 248- Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000;117:1638-45.
- 249- Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD004403.
- 250- Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2015;45:76-86.
- 251- Peng C, Tian C, Zhang Y, Yang X, Feng Y, Fan H. C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of the medical sciences*. 2013;345:190-4.
- 252- Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004;363:600-7.
- 253- Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302:1059-66.

- 
- 254- Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):Cd007498.
- 255- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2005;26:1138-80.
- 256- Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo- controlled trial. *Lancet*. 2001;358:2020-5.
- 257- Adams SG, Melo J, Luther M, Anzuelo A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2000;117:1345-52.
- 258- Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995;333:817-22.
- 259- Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet*. 1993;341:1555-7.
- 260- Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1799-806.
- 261- Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355:1931-5.
- 262- Conti G, Antonelli M, Navalesi P, Rocco M, Bufi M, Spadetta G, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med*. 2002;28:1701-7.
- 263- Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Salterwhite L, Krishnan JA, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:152-9.
- 264- Marrades RM. Hospitalización domiciliaria, ¿una nueva modalidad asistencial? *Arch Bronconeumol*. 2001;37:157-159.

- 265- Colomer J, González Montalvo JL, González Roncallo VJ. Alternativas al hospital: una respuesta lógica al aumento de la demanda. En: Del Lano J, Ortún V, Martín JM, Millán J, (eds). Gestión Sanitaria: Innovaciones y desafíos. Barcelona. Masson 1998;359-401.
- 266- Bluestone EM. The principles and practice of home care. JAMA. 1954;155:1379-82.
- 267- Sarabia J. La hospitalización a domicilio: una nueva opción asistencial. Policlínica. 1982;13:20-7.
- 268- Servera E, Simó L, Marín J, Vergara P. Hospitalizaciones durante un año en un grupo de insuficientes respiratorios crónicos graves con cuidados a domicilio. Med Clin (Barc). 1989;93:437.
- 269- Sehad.org. Sociedad española de hospitalización a domicilio [sede web]. Bilbao: Disponible en: <http://www.fehad.org>
- 270- American Thoracic Society Documents. Statement on Home Care for patients with Respiratory Disorders. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:1443-1465
- 271- Nacional Association for Home Care. Basic Statistics about home care. November 2001. Disponible en: <http://www.nahc.org/consumer/hcstats.html>.
- 272- Centers for Medicare and Medicaid Services Office of Research, Development, and Information. CMS health care industry market update: home, health. September 2003. Disponible en: <http://www.cms.gov>
- 273- Naylor MD, Brooten D, Campbell R, Jacobsen BS, Mezey MD, Pauly MV, et al. Comprehensive discharge planning and home follow-up of hospitalized elders: a randomized clinical trial. JAMA. 1999;281:613-20.
- 274- Neff DF, Madigan E, Narsavage G. APN-directed transitional home care model: achieving positive outcomes for patients with COPD. Home Healthc Nurse. 2003;21:543-50.
- 275- Shepperd S, Harwood D, Jenkinson C, Gray A, Vessey M, Morgan P. Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. I: three month follow up of health outcomes. BMJ. 1998;316:1786-91.
- 276- Ojoo JC, Moon T, McGlone S, Martin K, Gardiner ED, Greenstone MA, et al. Patients' and carers' preferences in two models of care for acute exacerbations of COPD: results of a randomised controlled trial. Thorax. 2002;57:167-9.
- 277- Díaz S, González F, Gómez MA, Mayoralas S, Martín I, Villasante C. Evaluación de un programa de hospitalización domiciliaria en pacientes con EPOC agudizada. Arch Bronconeumol. 2005;41:5-10.

- 278- Gravil JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, Flanigan U, Irwin A, Stevenson RD. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet*. 1998;351:1853-1855.
- 279- Gordoïs A, Scuffham P, Gibbons D. The cost-effectiveness of outreach respiratory care for COPD patients. *Prof Nurse*. 2002;17:504-7.
- 280- Skwarska E, Cohen G, Skwarski KM, Lamb C, Bushell D, Parker S, et al. Randomized controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2000;55:907-12.
- 281- Barnett M. A nurse-led community scheme for managing patients with COPD. *Prof Nurse*. 2003;19:93-6.
- 282- Caplan GA, Ward JA, Brennan NJ, Coconis J, Borrad N, Brown A. Hospital in home: a randomised controlled trial. *Med j Aust*. 1999;170:156-160.
- 283- Stehr D, Klein B, Murata G. Emergency department returns visits in chronic obstructive pulmonary disease: The importance of psychosocial factors. *J Emerg Med*. 1991;20:1113-1116.
- 284- Cockcroft A, Pagnall P, Heslop A, Andersson N, Heaton R, Batstone J, et al. Controlled trial of respiratory health worker visiting patients with chronic respiratory disability. *BMJ*. 1987;294:225-228.
- 285- Davies L, Wilkinson M, Bonner S, Calverley PM, Angus RM. "Hospital at home" versus hospital care in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prospective randomised controlled trial. *BMJ*. 2000;321:1265-8.
- 286- Smith B, Appleton S, Adams R, Southcott A, Ruffin R. Home care by outreach nursing for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD000994.
- 287- Hernández C, Casas A, Escarrabill J, Alonso J, Puig-Junoy J, Farrero E, et al. CHRONIC project. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 2003;21:58-67.
- 288- Gunnell D, Coast J, Richards SH, Peters TJ, Pounsford JC, Darlow MA. How great a burden does early discharge to hospital-at-home impose on carers? A randomized controlled trial. *Age Ageing*. 2000;29:137-42.
- 289- Robb-Nicholson C. By the way, doctor. I've been reading a lot about the increasing number of chronically ill adults who are cared for at home. There are so many benefits to staying at home, but it seems to exact a toll on the caregiver. Can you suggest ways to reduce the emotional and physical stresses involved in giving this kind of care? *Harv Womens Health Watch*. 2000;7:8.

- 290- Escarrabil J, Palau M. Atención domiciliaria a los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. *Jano*. 1997;53:524-29.
- 291- Oterino de la Fuente D, Ridaó M, Peiró S, Marchau C. Hospitalización a domicilio y hospitalización convencional: Una evaluación económica. *Med Clin (Barc)*. 1997;109:207-211.
- 292- Dranove D. An empirical study of a hospital-based home care program. *Inquiry*. 1985;22:59-66.
- 293- Cockcroft A, Pagnall P, Heslop A, Andersson N, Heaton R, Batstone J, et al. Controlled trial of respiratory health worker visiting patients with chronic respiratory disability. *BMJ*. 1987;294:225-228.
- 294- Cummings JE, Hughes SL, Weaver FM, Manheim LM, Conrad KJ, Nash K, et al. Cost- effectiveness of Veterans Administration hospital-based home care. A randomized clinical trial. *Arch Intern Med*. 1990;150:1274-80.
- 295- Littlejohns P, Baveystock CM, Parnell H, Jones PW. Randomised controlled trial of the effectiveness of a respiratory health worker in reducing impairment, disability, and handicap due to chronic airflow limitation. *Thorax*. 1991;46:559-64.
- 296- Haggerty MC, Stockdale-Woolley R, Nair S. Respi Care. An innovative home care program for the patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1991;100:607-12.
- 297- Güell R, González A, Morante F. Mejor en casa: un programa de asistencia continuada para los pacientes con enfermedad respiratoria crónica avanzada. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:541-46.
- 298- Sala E, Alegre L, Carrera M, Ibars M, Orriols FJ, Blanco ML, et al. Supported discharge shortens hospital stay in patients hospitalized because of an exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2001;17:1138-42.
- 299- Linstone HA, Turoff M. *The Delphi Method. Techniques and Applications*. Addison-Wesley, 1975, p.3
- 300- Cotton MM, Bucknall CE, Dagg KD, Johnson MK, MacGregor G, Stewart C, et al. Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax*. 2000;55:902-6.
- 301- Organización Mundial de la Salud. Disponible en <http://www.who.int>.
- 302- *American Telemedicine Association*. Disponible <http://www.americantelemed.org/home>
- 303- Sánchez Nicolay, 2005. Disponible en <http://www.bioetica-debat.org/modules/news/article>.



- 
- 304- Bashur R, Lovett J. Assessment of telemedicine: results of the initial experience. *Aviat Space Environ Med.* 1977;48:65-70.
- 305- Bashur RL. On the definition and evaluation of telemedicine. *Telemedicine Journal.* 1995;1:19-30.
- 306- Martínez-Ramos C. Telemedicina. Aspectos generales. *Reduca.* 2009;1:61-79.
- 307- Kopec A, Salazar AJ. Aplicaciones de telecomunicaciones en salud en región andina. *Telemedicina. Generalidades de la telemedicina. Perú:ORAS-CONHU;*2006.p-33-4.
- 308- McLean S, Protti D, Sheikh A. Telehealthcare for long term conditions. *BMJ.* 2011;342:374-8.
- 309- Marrero MD. Implicaciones éticas asociadas al uso de la telemedicina. *Revista eSalud.* 2011;7:1-10.
- 310- Rabanales J, Párraga I, López-Torres J, Pretel JA, Navarro B. Tecnologías de la información y las comunicaciones: telemedicina. *Rev Clin Med Fam.* 2011;4:42-8.
- 311- Segrelles-Calvo G, López-Padilla D, de Granda-Orive JI. Ventajas e inconvenientes de la telemedicina en el manejo de pacientes con enfermedades crónicas respiratorias *Arch Bronconeumol.* 2016;52:575-576.
- 312- Mira-Solves JJ, Orozco-Beltrán D, Sánchez-Molla M, Sánchez-García JJ. Evalutation of satisfaction with telemedicine devices and with the results of the care received among chronic patients. The ValCrònic program. *Aten Primaria.* 2014;46:16-20.
- 313- Wennberg D, Marr A, Lang L, O'Malley S, Bennet G. A Randomized trial of a telephone care-management strategy. *NEJM.* 2010;363:1245-55.
- 314- Young M, Sparrow D, Gottlieb D, Selim A, Friedman R. A telephone-linked computer system for COPD care. *Chest.* 2001;119:1565-7
- 315- Johnston B, Wheeler L, Deuser J, Sousa KH. Outcomes of the Kaiser Permanente Tele-Home Health Research Project. *Arch Fam Med.* 2000;9:40-56.
- 316- Lewis KE, Annandale JA, Warm DL, Hurlin C, Lewis M J, Lewis L. Home telemonitoring and quality of life in stable, optimized chronic obstructive pulmonary disease. *J Telemed Telecare.* 2010;16:253-9.
- 317- Balas EA, Jaffrey F, Kuperman GJ, Boren SA, Brown GD, Pincirolì F, et al. Electronic communication with patients. Evaluation of distance medicine technology. *JAMA.* 1997;278:152-9.
- 318- Partridge MR. An assessment of the feasibility of telephone and email consultation in a chest clinic. *Patient Educ Couns.* 2004;54:11-3.
- 319- Segrelles-Calvo G, Chiner E, Fernández-Fabrellas E. Aceptación de la

- telemedicina por los profesionales sanitarios. Arch Bronconeumol. 2015;51:611-612.
- 320- Smith SM, Elkin SL, Partridge MR. Technology and its role in respiratory care. Prim Care Respir J. 2009;18:159-64.
- 321- Segrelles Calvo G, Chiner Vives E. Terapias respiratorias domiciliarias: innovación tecnológica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2015;51:537-538.
- 322- Koff PB, Jones RH, Cashman JM, Voelkel NF, Vandivier RW. Proactive integrated care improves quality of life in patients with COPD. Eur Respir J. 2009;33:1031-8.
- 323- Vitacca M, Bianchi L, Guerra A, Fracchia C, Spanevello A, Balbi B, et al. Tele-assistance in chronic respiratory failure patients: a randomized clinical trial. Eur Respir J. 2009;33:411-8.
- 324- Segrelles Calvo G, Gómez-Suárez C, Soriano JB, Zamora E, González-Gamarra A, González-Béjar M, et al. A home telehealth program for patients with severe COPD: The PROMETE study. Respir Med. 2014;108:453-62.
- 325- de Toledo P, Jiménez S, del Pozo F, Roca J, Alonso A, Hernandez C. Telemedicine experience for chronic care in COPD. IEEE Trans Inf Technol Biomed. 2006;10:567-73.
- 326- McLean S, Nurmatov U, Liu JL, Pagliari C, Car J, Sheikh A et al. Telehealthcare for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011;7:CD007718.
- 327- Seto E. Cost comparison between telemonitoring and usual care of heart failure: a systematic review. Telemed J E Health. 2008;14:679-86.
- 328- Sorknaes AD, Madsen H, Hallas J, Jest P, Hansen-Nord M. Nurse tele-consultations with discharged COPD patients reduce early readmissions-an interventional study. Clin Respir J. 2011;5:26-34.
- 329- McLean S, Protti D, Sheikh A. Telehealthcare for long term conditions. BMJ. 2011;342:374-8.
- 330- Masa JF, González MT, Pereira R, Mota R, Riesco JA, Corral J, et al. Validity of spirometry performed online. Eur Respir J. 2011;37:911-8.
- 331- Rühle KH, Bloch M, Franke KJ, Nillius G. Telemonitoring of arm-ergometric training in COPD patients. A pilot study. Pneumologie. 2009;63:314-8.
- 332- Dirección general de economía y sector público. Subdirección general de estadística. 17 de julio de 2017.

- 
- 333- Castelblanque E, Albert Cuñat V. ¿Quiénes son los ancianos frágiles –ancianos de riesgo? Estudio en personas mayores de 65 años del Área Sanitaria de Guadalajara. *Medicina General*. 2002;45:443-680.
- 334- Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1948;1:634-656
- 335- Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, Martínez M.A, Girón R, Máiz L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:629-40.
- 336- Hernando Sanz A, Alvarez Martínez CJ, Roguero Lora J, López-Arranz Monge G, Ayala V, Díaz de Atauri MJ. Mortalidad y reingresos a 90 días tras ingreso en un programa de hospitalización en domicilio para pacientes EPOC. Resultados en 18 meses. *Hospital Doce de Octubre*. 46º congreso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (número 470).
- 337- Jurado Gámez B, Feu Collado N, Jurado García JC, García Gil F, Muñoz Gomariz E, Jiménez Murillo L, et al. Intervención domiciliar y variables predictoras para reingreso hospitalario en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica agudizada. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:10-14.
- 338- Caplan GA, Sulaiman NS, Mangin DA, Aimonino Ricauda N, Wilson AD, Barclay L. A meta-analysis of "hospital in the home". *Med J Aust*. 2012;197:512-9.
- 339- Ancochea J, García-Río F, Vázquez-Espinosa E, Hernando-Sanz A, López-Yepes L, Galera-Martinez R, et al. Efficacy and costs of telehealth for the management of COPD: the PROMETE II trial. *Eur Respir J* 2018; 51(1).
- 340- Polisena J, Tran K, Cimon K, Hutton B, McGrill S, Palmer K, et al. Home telehealth for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Sage journals*. 2010;16:120-127.
- 341- Cruz J, Brooks D, Marques A. Home telemonitoring effectiveness in COPD: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2014;68:369-78.
- 342- Kamei T, Yamamoto Y, Kajii F, Nakayama Y, Kawakami C. Telemonitoring of Patients with Implantable Cardiac Devices to Manage Heart Failure: An Evaluation of Tablet-PC-Based Nursing Intervention Program. *Jpn J Nurs Sci*. 2013;10:180-92.
- 343- McDowell JE, McClean S, FitzGibbon F, Tate S. A randomized clinical trial of the effectiveness of home care with telemonitoring in patients with COPD. *J Telemed Telecare*. 2015;21:80-7.

- 344- Calle Rubio M, Alcázar Navarrete B, Soriano JB, Soler-Cataluña JJ, Rodríguez González-Moro JM, Fuentes Ferrer ME, et al. La auditoría clínica de la EPOC en las consultas de pacientes ambulatorios en España: el estudio EPOCONSUL. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:417-426.
- 345- Garcia-Aymerich J, Hernandez C, Alonso A, Casas A, Rodriguez-Roisin R, Anto JM. Effects of an integrated care intervention on risk factors of COPD readmission *Respir Med*. 2007;101:1462-1469.
- 346- Escarrabill J, Torrente E, Esquinas C, Hernández C, Monso E, Freixas M, et al. Auditoría clínica de los pacientes que ingresan en el hospital por agudización de EPOC. Estudio MAG-1. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:483-489.

## LISTADO DE FIGURAS

- Figura 1. Estudios IBEREPOC y EPISCAN. Prevalencia de la EPOC en España.
- Figura 2. Prevalencia de la EPOC en España por sexo y edad.
- Figura 3. Clasificación de la EPOC extraída de GOLD 2016.
- Figura 4. Evaluación ABCD perfeccionado extraído de GOLD 2017 y 2019<sup>79,80</sup>
- Figura 5. Fenotipos clínicos propuestos por GesEPOC 2014.
- Figura 6. Estratificación del riesgo en pacientes con EPOC, extraída de GesEPOC 2017<sup>105</sup>.
- Figura 7. Agudización habitual, fracaso terapéutico, recaída y recurrencia según GesEPOC<sup>72</sup>.
- Figura 8. Predicción clínica para la mortalidad según DeCOPD<sup>235</sup>.
- Figura 9. Manejo de la acidosis respiratoria en las exacerbaciones de EPOC.
- Figura 10. Categorías de los servicios domiciliarios para trastornos respiratorios.
- Figura 11. Supervivencia a los 365 días en ambas poblaciones de estudio (AC y AD).
- Figura 12. Supervivencia a los 365 días de la población de AC subsidiaria de inclusión en UCCRA versus la población no subsidiaria.
- Figura 13. Supervivencia a los 365 días en los pacientes de AD incluidos en UCCRA y en los no incluidos.
- Figura 14. Supervivencia a los 365 de los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los no incluidos pero con criterios para estarlo.
- Figura 15. Supervivencia a los 365 días de los pacientes de AD incluidos en UCCRA y de los de AC subsidiarios de inclusión en UCCRA.
- Figura 16. Reingresos de la población total en los 30 y en los 90 días tras el alta hospitalaria.
- Figura 17. Supervivencia a los 365 días de los pacientes que reingresaron a los 30 días y los que no lo hicieron.
- Figura 18. Supervivencia a los 365 días de los pacientes que reingresaron a los 90 días y los que no lo hicieron.

**LISTADO DE TABLAS**

- Tabla 1: Escala modificada de la Medical Research Council (mMRC).
- Tabla 2. Clasificación de la EPOC según la ATS/ERS.
- Tabla 3. Clasificación de gravedad multidimensional. Índice BODE.
- Tabla 4. Clasificación de gravedad multidimensional. Índice BODEx.
- Tabla 5. Índice de Charlson.
- Tabla 6. Índice COTE.
- Tabla 7. Índice CODEx.
- Tabla 8. Características de los fármacos broncodilatadores para el tratamiento de la EPOC. GesEPOC 2014.
- Tabla 9. Beneficios de la rehabilitación pulmonar en la EPOC.
- Tabla 10. Tratamiento quirúrgico en la EPOC estable, según GOLD.
- Tabla 11. Severidad de las AEPOC según los criterios de Anthonisen.
- Tabla 12. Criterios para establecer la gravedad de la exacerbación de la EPOC, según GesEPOC.
- Tabla 13. Clasificación de la gravedad de las AEPOC, según GOLD.
- Tabla 14. Predicción de la mortalidad en función de la clasificación BAP-65.
- Tabla 15. Manejo ambulatorio de una AEPOC leve-moderada.
- Tabla 16. Manejo hospitalario de una AEPOC.
- Tabla 17. Indicaciones de la VMNI en las AEPOC.
- Tabla 18. Indicaciones de la VMI en las AEPOC.
- Tabla 19. Criterios para plantear un alta precoz y posterior hospitalización a domicilio.
- Tabla 20. Objetivos de la HD para los pacientes con patologías respiratorias crónicas.
- Tabla 21. Ventajas de la HD.
- Tabla 22. Tipos de TLM según los procesos asistenciales.
- Tabla 23. Ventajas de la TLM.
- Tabla 24. Desventajas de la TLM.
- Tabla 25. Escala de Riesgo de Reingreso (ERR).
- Tabla 26. Principales características de la población objeto de estudio. Variables cuantitativas.
- Tabla 27. Principales características de la población objeto de estudio. Variables cualitativas.
- Tabla 28. Principales variables analíticas de la población total objeto de estudio.

- Tabla 29. Tratamiento en la población total objeto de estudio.
- Tabla 30. Reingresos y supervivencia de la población total objeto de estudio.
- Tabla 31. Comparativa de las principales variables cualitativas entre el grupo de AC y el de AD.
- Tabla 32. Comparativa de las principales variables cuantitativas entre el grupo de AC y el de AD.
- Tabla 33. Comparativa de las principales variables analíticas entre el grupo de AC y el de AD.
- Tabla 34. Comparativa de las principales variables de tratamiento entre el grupo de AC y el de AD.
- Tabla 35. Comparativa de los reingresos y mortalidad entre el grupo de AC y el de AD.
- Tabla 36. Principales características cuantitativas de la población de AC.
- Tabla 37. Principales características cualitativas de la población de AC.
- Tabla 38. Principales variables analíticas de la población de AC.
- Tabla 39. Principales variables de tratamiento de la población de AC.
- Tabla 40. Reingreso a los 30 y 90 días y supervivencia a los 365 días en el grupo de AC.
- Tabla 41. Comparativas de las principales variables cuantitativas de los pacientes de AC subsidiarios de ser incluidos en UCCRA versus los no subsidiarios.
- Tabla 42. Comparativas de las principales variables cualitativas de los pacientes de AC subsidiarios de ser incluidos en UCCRA versus los no subsidiarios.
- Tabla 43. Comparativa de las principales variables analíticas entre los pacientes de AC subsidiarios de inclusión en la UCCRA versus los pacientes no subsidiarios.
- Tabla 44. Comparativa de las principales variables terapéuticas entre los pacientes de AC subsidiarios de inclusión en UCCRA versus los pacientes no subsidiarios.
- Tabla 45. Comparativa de los reingresos a los 30 y 90 días, y la supervivencia a los 365 días entre los pacientes de AC subsidiarios de inclusión en UCCRA versus los pacientes no subsidiarios.
- Tabla 46. Principales variables cuantitativas de la población de AD.
- Tabla 47. Principales variables cualitativas de la población de AD.
- Tabla 48. Principales variables analíticas de la población de AD.
- Tabla 49. Principales variables terapéuticas en la población de AD.
- Tabla 50. Reingreso a los 30 y 90 días y supervivencia a los 365 días en el grupo de AD.

- Tabla 51. Comparativas de las principales variables cuantitativas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los pacientes no incluidos.
- Tabla 52. Comparativas de las principales variables cuantitativas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los pacientes no incluidos.
- Tabla 53. Comparativa de las variables analíticas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los pacientes no incluidos.
- Tabla 54. Comparativa terapéutica entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los pacientes no incluidos.
- Tabla 55. Comparativa de los reingresos a los 30 y 90 días, y la supervivencia a los 365 días entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los pacientes no incluidos.
- Tabla 56. Comparativa de las principales variables cuantitativas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los pacientes no incluidos pero que tienen criterios para estarlo.
- Tabla 57. Comparativa de las principales variables cualitativas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los pacientes no incluidos pero que tienen criterios para estarlo.
- Tabla 58. Comparativa de las variables analíticas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los pacientes no incluidos pero que tienen criterios para estarlo.
- Tabla 59. Comparativa de las opciones terapéuticas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los pacientes no incluidos pero que tienen criterios para estarlo.
- Tabla 60. Comparativa de reingresos a los 30 y 90 días, y supervivencia a los 365 días entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA versus los pacientes no incluidos pero que tienen criterios para estarlo.
- Tabla 61. Comparativa de las principales variables cuantitativas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA y los pacientes de AC subsidiarios de inclusión en UCCRA.
- Tabla 62. Comparativa de las principales variables cualitativas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA y los pacientes de AC subsidiarios de inclusión en UCCRA.
- Tabla 63. Comparativa de variables analíticas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA y los pacientes de AC subsidiarios de inclusión en UCCRA.
- Tabla 64. Comparativa de las variables terapéuticas entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA y los pacientes de AC subsidiarios de inclusión en UCCRA.



- Tabla 65. Comparativa de los reingresos a los 30 y 90 días, y la supervivencia a los 365 días entre los pacientes de AD incluidos en UCCRA y los de AC incluidos en UCCRA.
- Tabla 66. Variables de predicción de reingreso a los 30 y 90 días.
- Tabla 67. Variables cuantitativas relacionadas con el reingreso en los 30 días tras el alta.
- Tabla 68. Variables cualitativas relacionadas con el reingreso en los 30 días tras el alta.
- Tabla 69. Variables analíticas relacionadas con el reingreso en los 30 días tras el alta.
- Tabla 70. Variables terapéuticas relacionadas con el reingreso en los 30 días tras el alta.
- Tabla 71. Variables cuantitativas relacionadas con el reingreso en los 90 días tras el alta.
- Tabla 72. Variables cualitativas relacionadas con el reingreso en los 90 días tras el alta.
- Tabla 73. Variables analíticas relacionadas con el reingreso en los 90 días tras el alta.
- Tabla 74. Variables terapéuticas relacionadas con el reingreso en los 90 días tras el alta.